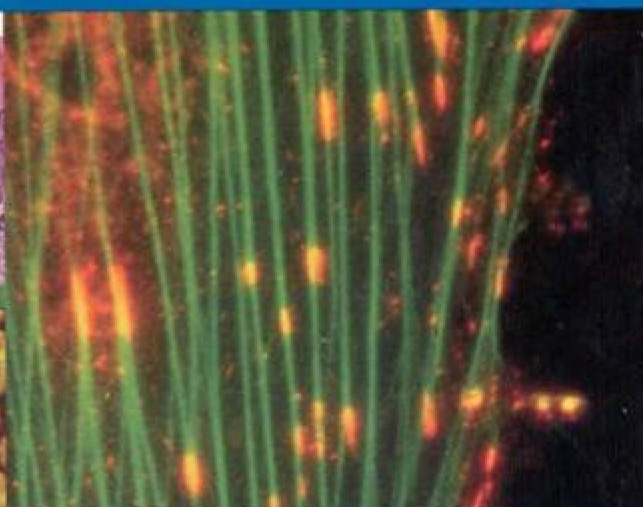
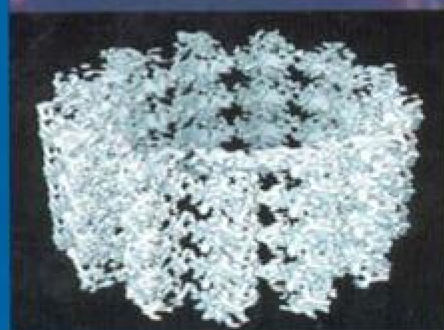
Ross • Pawlina

Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

5ª EDICIÓN





Incluye CD-ROM

EDITORIAL MEDICA panamericana

Tinciones de uso más frecuente y sus características

Tinción	Se usa con frecuencia para	En células típicas: Núcleo	Citoplasma	Eritrocitos	Fibras colágenas	Tiñe específicamente	Microfotografías de ejemplo
Hematoxilina	Tinción general junto con eosina	Azul	—	—	—	Ácidos nucleicos (azul), RER o ergastoplasma (azul)	
Eosina	Tinción general junto con hematoxilina	—	Rosa	Anaranjado/rojo	Rosa	Fibras elásticas (rosa), fibras reticulares (rosa)	
Azul de toluidina (colorante metacromático)	Tinción general	Azul	Azul	Azul	Azul	Gránulos de los mastocitos (púrpura)	
Tricrómica de Gomori	Tejidos conjuntivo y muscular	Gris/azul	Rojo	Rojo	Verde	Fibras musculares (rojo)	
Tricrómica de Masson	Tejido conjuntivo	Negro	Rojo/rosa	Rojo	Azul/verde	Cartílago (azul/verde), fibras musculares (rojo)	
Tricrómica de Mallory	Tejido conjuntivo	Rojo	Rojo pálido	Anaranjado	Azul intenso	Queratina (anaranjado), cartílago (azul), matriz ósea (azul intenso), fibras musculares (rojo)	
Weigert para elastina	Fibras elásticas	Azul/negro	—	—	—	Fibras elásticas (azul/negro)	
Azan de Heidenhain (azocarmín + azul de anilina)	Distinción entre las células y los componentes extracelulares	Rojo/púrpura	Rosa	Rojo	Azul	Fibras musculares (rojo), cartílago y matriz ósea (azul intenso)	
Impregnación argéntica	Fibras reticulares y fibras nerviosas	—	—	—	—	Fibras reticulares (pardo/negro), fibras nerviosas (pardo/negro)	
Wright	Células de la sangre	Azulado/púrpura	Azulado/gris	Rojo/rosa	—	Gránulos de neutrófilos (púrpura/rosa), gránulos de eosinófilos (rojo brillante/anaranjado), gránulos de basófilos (púrpura intenso/violeta), gránulos de plaquetas (rojo/púrpura)	
Orceína	Fibras elásticas	Azul intenso	—	Rojo brillante	Rosa	Fibras elásticas (pardo oscuro), gránulos de mastocitos (púrpura), músculo liso (azul claro)	
PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff)	Membrana basal, detección de carbohidratos	Azul	—	—	Rosa	Glucógeno y otros carbohidratos (magenta)	

CD-ROM de *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*

Un extraordinario banco de imágenes interactivo

Este recurso pedagógico formidable facilitará y enriquecerá el aprendizaje. Sus características sobresalientes son:

- *Incluye más de 300 imágenes histológicas acompañadas por un texto descriptivo claro (en inglés)*
- *Permite recorrer y ampliar los preparados histológicos como si se los estuviera observando a través de un auténtico microscopio.*
- *Posibilita visualizar todas las imágenes con sus leyendas o sin ellas para repasar los conocimientos*
- *Cuenta con una herramienta de búsqueda para ayudar a encontrar con facilidad las imágenes y compararlas con otras relacionadas*

Los estudiantes encontrarán en esta colección de imágenes un instrumento muy útil para el estudio y el repaso de cada uno de los temas, y para los docentes resultará una herramienta invalorable en la preparación de sus clases.

Índice claro y sencillo

Posibilidad de desplazamiento en el preparado como si se tratara de un microscopio verdadero

Imágenes con sus leyendas o sin ellas

Herramienta de búsqueda

Imágenes relacionadas

Texto descriptivo

Herramienta para "agrandar" o "achicar la imagen"



Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

5ª EDICIÓN

Michael H. Ross, PhD
Profesor Titular Emérito
Departamento de Anatomía y Biología Celular
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida, Estados Unidos

Wojciech Pawlina, MD
Titular
Departamento de Anatomía
Profesor Asociado de Anatomía
Obstetricia y Ginecología
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

EDITORIAL MEDICA
panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE
e-mail: info@medicapanamericana.com
www.medicapanamericana.com

Título del original en inglés
HISTOLOGY. A Text and Atlas with correlated cell and molecular biology, Fifth edition

5ª edición, mayo de 2007
1ª reimpresión de la 5ª edición, septiembre de 2007
2ª reimpresión de la 5ª edición, junio de 2008

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.
Efectuada por el
Dr. Jorge Horacio Negrete
Diploma de Honor de la Universidad del Salvador
Profesor Asociado Adjunto en el Departamento
de Anatomía y Biología Celular de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
de la George Washington University,
Washington D.C., Estados Unidos
Profesor Titular de la Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Editorial Médica Panamericana no se responsabiliza por los daños que pueda generar la instalación y el uso de este CD, incluida la pérdida de información o cualquier otro inconveniente.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

EDITORIAL MEDICA
panamericana

Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2145
(C1122AAG) Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-5520 / 2066 / Fax (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A Nº 69-19 - Santa Fe de Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014 / Fax: (57-1) 314-5015 / 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Alberto Alcocer 24, 6ª (28036) - Madrid, España
Tel.: (34) 91-1317800 / Fax: (34) 91-1317805 / (34) 91-4570919
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Hegel Nº 141, 2° piso
Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - C.P. 11570 -México D.F.
Tel.: (52-55) 5262-9470 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6 C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador, Caracas
Depto. Capital, Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666 Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-950-06-0435-2

Ross, Michael H.
Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular / Michael H. Ross y Wojciech Pawlina. - 5ª ed. 2ª reimp.- Buenos Aires: Médica Panamericana, 2008.
992p. + CD-ROM; 28×20cm.

Traducido por: Jorge Negrete
ISBN 978-950-06-0435-2

1. Histología. I. Pawlina, Wojciech II. Negrete, Jorge, trad. III. Título
CDD 611

IMPRESO EN CHINA



Impreso en China, junio de 2008

Esta novísima edición está dedicada a nuestras esposas, Agnes y Teresa, que con amor, paciencia y tolerancia supieron brindarnos refugio mientras trabajábamos en este proyecto.



Prefacio

Esta quinta edición de *Histología: Texto y Atlas color, con Biología Celular y Molecular* continúa con su tradición de ofrecer a los estudiantes de medicina, odontología y otras ciencias de la salud una introducción textual y visual a la histología correlacionada con la biología celular. Como en ediciones anteriores el libro es una combinación de texto y atlas porque contiene una descripción textual de los principios histológicos complementada con ilustraciones y fotografías. Además, después de determinados capítulos hay láminas grandes de microfotografías con epígrafes detallados que hacen hincapié en los conceptos de la anatomía microscópica. Por lo tanto, *Histología: Texto y Atlas color* es "dos libros en uno".

En esta edición se han realizado varios cambios importantes para conseguir una exposición más comprensible de los temas:

Biología celular y molecular actualizada. El material presentado en la edición anterior se ha actualizado para incluir los avances más recientes en biología celular y molecular. La quinta edición se concentra en información seleccionada para ayudar al estudiante a comprender los temas de manera global. Para esta nueva edición el capítulo 2 de la edición anterior (La célula) fue actualizado y dividido en dos capítulos: el capítulo 2 (El citoplasma celular) describe la estructura y la función del citoplasma y sus orgánulos mientras que el capítulo 3 (El núcleo celular) provee información acerca del núcleo y sus funciones. Con el fin de aplicar las sugerencias de los revisores la quinta edición también incluye información nueva relacionada con el ciclo celular y su regulación.

Innovaciones que facilitan la lectura. Hemos limitado la cantidad de texto y se han añadido frases en negrita con conceptos clave y listas destacadas con puntos.

Características pedagógicas. Se han perfeccionado muchos de los aspectos pedagógicos de la edición anterior y se han añadido algunos nuevos:

- En el comienzo de cada capítulo se ha actualizado el **índice de los títulos principales** para ayudar al estudiante a organizar la lectura y a repasar antes de los exámenes.
- Se han incluido **más cuadros** para ayudar al estudiante a aprender y repasar el tema sin necesidad de una memorización estricta de los datos. En la cara interna de la cubierta se presenta un cuadro con las técnicas de coloración usadas con más frecuencia y sus características de tinción. El cuadro 7.1 presenta un resumen de las características del cartílago.
- Los **recuadros de "Correlación clínica" y "Consideraciones funcionales"** se actualizaron y mejoraron. También se han añadido varios recuadros nuevos que contienen información clínica relacionada con los síntomas, la histopatología y el tratamiento de las enfermedades. Aunque podría considerarse que estos recuadros contienen información accesoria, ésta demuestra el impacto funcional y la importancia clínica de la histología.
- En el texto de los capítulos se han incorporado **referencias a las láminas del atlas**, que permiten que los estudiantes correlacionen la información aprendida con las imágenes adicionales ubicadas al final del capítulo.

Nuevas ilustraciones. Esta última edición incorpora muchas microfotografías e imágenes clínicas nuevas para ilustrar la información comentada en los recuadros de Correlación clínica. Además, en el texto de los capítulos se han incluido muchas microfotografías digitales de alta resolución. También se han agregado varias figuras o se han redibujado de las anteriores para conseguir una mayor claridad y mejorar la presentación conceptual. El código de color es uniforme utilizado en todas las ilustraciones del libro (una característica introducida en la cuarta edición) favorece la memoria visual y facilita el aprendizaje; por ejemplo, todos los núcleos son azules y todas las mitocondrias son verdes.

Nuevo diseño. El diseño claro del texto hace resaltar las ilustraciones y las fotografías nuevas y facilita la lectura del texto.

Al igual que en las primeras cuatro ediciones, todos los cambios se realizaron teniendo en cuenta las necesidades de los estudiantes, a saber, la comprensión del tema en cuestión, el aprendizaje de información actualizada y la capacidad de aplicar en la práctica los nuevos conocimientos adquiridos.

Michael H. Ross
Wojciech Pawlina



Agradecimientos

Esta quinta edición de *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular* es un reflejo de las mejoras incesantes de las que han sido objeto las ediciones anteriores. La mayor parte de las modificaciones realizadas son el producto de los comentarios y las sugerencias de los estudiantes que se han tomado el tiempo y la molestia de decirnos qué les gustaba del libro y, sobre todo, cómo se lo podía mejorar para ayudarlos a entender con más facilidad el tema. La mayoría de sus comentarios y sugerencias se tuvieron en cuenta en esta nueva edición.

Del mismo modo, muchos colegas nuestros que dictan cursos de histología y biología celular han sido de gran ayuda en la producción de esta nueva edición. Varios de ellos sugirieron un aumento de los comentarios clínicos, a lo que hemos respondido de la mejor manera posible dentro de las limitaciones de tamaño del libro. Otros fueron de suma ayuda al contribuir con microfotografías y sugerencias para cuadros sinópticos nuevos o para la reelaboración de los diagramas y esquemas.

En particular deseamos agradecer a los siguientes revisores, tanto estudiantes como profesores, que dedicaron mucho tiempo y se esforzaron con el fin de proveernos correcciones y sugerencias para el mejoramiento de la obra. Sus comentarios representaron una fuente de información valiosa para la planificación de esta quinta edición:

Natasha M.B. Archer, BS
Yale University
New Haven, Connecticut, EE. UU.

Stacey Austin, MS
Southwest College of Naturopathic Medicine
Scottsdale, Arizona, EE. UU.

Paul B. Bell, PhD
University of Oklahoma
Norman, Oklahoma, EE. UU.

Zdzisław Bereznowski, DMD, PhD
Medical University of Gdańsk,
Gdańsk, Polonia

Aaron J. Berger, MS
Yale University School of Medicine
New Haven, Connecticut, EE. UU.

Craig A. Canby, PhD
Des Moines University
Des Moines, Iowa, EE. UU.

Stephen W. Carmichael, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, EE. UU.

Rhonda Cermak, PhD
University of Health Sciences College
of Osteopathic Medicine
Lee's Summit, Missouri, EE. UU.

John Clancy (h.), PhD
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois, EE. UU.

Rita Collela, PhD
University of Louisville School of Medicine
Louisville, Kentucky, EE. UU.

Iris M. Cook, PhD
State University of New York Westchester
Community College
Valhalla, New York, EE. UU.

Arthur F. Dalley II, PhD
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee, EE. UU.

Benjamin DuBois, BS
University of Texas Health Science Center
at San Antonio
San Antonio, Texas, EE. UU.

Jaime Ewald, BS
Southwest College of Naturopathic Medicine
Tempe, Arizona, EE. UU.

Bruce E. Felgenhauer, PhD
University of Louisiana at Lafayette
Lafayette, Louisiana, EE. UU.

Amos Gona, PhD
University of Medicine & Dentistry of New Jersey
Newark, New Jersey, EE. UU.

Ervin M. Gore, PhD
Middle Tennessee State University
Murfreesboro, Tennessee, EE. UU.

Joseph A. Grasso, PhD
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut, EE. UU.

Brian H. Hallas, PhD
New York College of Osteopathic Medicine
Levittown, New York, EE. UU.

Matthew Hayden, BS
Yale Medical School
New Haven, Connecticut, EE. UU.

Charlene Hoegler, PhD
Pace University
Pleasantville, New York, EE. UU.

Mike Jacobson, BS
University of Health Sciences College of Osteopathic Medicine
Riverside, Missouri, EE. UU.

Jennifer Kalish, BS
Yale University
New Haven, Connecticut, EE. UU.

Cynthia J.M. Kane, PhD
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, Arkansas, EE. UU.

Nita Keskitalo, BS
Southwest College of Naturopathic Medicine
Tempe, Arizona, EE. UU.

Thomas S. King, PhD
University of Texas Health Science Center at San Antonio
San Antonio, Texas, EE. UU.

Penprapa S. Klinkhachorn, PhD
West Virginia University
Morgantown, West Virginia, EE. UU.

Bruce M. Koeppen, MD, PhD
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut, EE. UU.

Beverley Kramer, PhD
University of the Witwatersrand
Johannesburg, Sudáfrica

Craig Kuehn, PhD
Western University of Health Sciences
Pomona, California, EE. UU.

Nirusha Lachman, PhD
Durban Institute of Technology
Durban, Sudáfrica

Gavin R. Lawson, PhD
Western University of Health Sciences
Bridgewater, Virginia, EE. UU.

Susan LeDoux, PhD
University of South Alabama
Mobile, Alabama, EE. UU.

Wilma L. Lingle, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, EE. UU.

Frank Liuzzi, PhD
University of South Florida College of Medicine
Tampa, Florida, EE. UU.

Izabela Maciejewska, DMD, PhD
Medical University of Gdańsk
Gdańsk, Polonia

Andrew T. Mariassy, PhD
Nova Southeastern University College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida, EE. UU.

Geoffrey W. McAuliffe, PhD
Robert W. Johnson Medical School
Piscataway, New Jersey, EE. UU.

Kevin J. McCarthy, PhD
Louisiana State University Health Sciences Center
Shreveport, Louisiana, EE. UU.

David L. McWhorter, PhD
University of Health Sciences College of Osteopathic Medicine
Kansas City, Missouri, EE. UU.

William D. Meek, PhD
Oklahoma State University Center for Health Sciences
Tulsa, Oklahoma, EE. UU.

Tia R. Milanese, BS
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, EE. UU.

Diego F. Nino, PhD
Louisiana State University Health Sciences Center/Delgado Community College
New Orleans, Louisiana, EE. UU.

Joanne Orth, PhD
Temple University School of Medicine
Downingtown, Pennsylvania, EE. UU.

Nalini Pather, M Med Sc
University of the Witwatersrand
Johannesburg, Sudáfrica

Tom P. Phillips, PhD
University of Missouri
Columbia, Missouri, EE. UU.

Stephen R. Planck, PhD
Oregon Health & Science University
Portland, Oregon, EE. UU.

Harry H. Plymale, PhD
San Diego State University
San Diego, California, EE. UU.

Rebecca Pratt, PhD
Grand Valley State University
Allendale, Michigan, EE. UU.

Rongsun Pu, PhD
Kean University
East Brunswick, New Jersey, EE. UU.

Jeffrey L. Salisbury, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, EE. UU.

David K. Saunders, PhD
Emporia State University
Emporia, Kansas, EE. UU.

James H. Sheetz (h.), PhD
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama, EE. UU.

John T. Soley, DVM, PhD
University of Pretoria
Pretoria, Sudáfrica

Alvin Telser, PhD
Northwestern University Medical School
Chicago, Illinois, EE. UU.

Craig. C. Tisher, MD
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida, EE. UU.

Amy R. Ford Turner, BS
Des Moines University
Des Moines, Iowa, EE. UU.

Daniel W. Visscher, MD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, EE. UU.

Alexandra P. Wolanskyj, MD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota, EE. UU.

Robert W. Zajdel, PhD
State University of New York Upstate
Medical University
Syracuse, New York, EE. UU.

Algunos de los colegas mencionados en la lista precedente han realizado contribuciones a este texto que son dignas de destacar. Le estamos muy agradecidos a la Dra. Alexandra Wolanskyj del Mayo Clinic College of Medicine por sus valiosas sugerencias y lectura crítica del capítulo sobre tejido sanguíneo. También agradecemos profundamente a los Dres. Izabela Maciejewska y Zdzisław Bereznowski de la Universidad Médica de Gdańsk, Polonia, su revisión crítica del capítulo sobre la cavidad oral. Además, le damos nuestras gracias al Dr. Stephen Carmichael por sus útiles sugerencias respecto del capítulo sobre técnica histológica y microscopia y del capítulo sobre sistema endocrino.

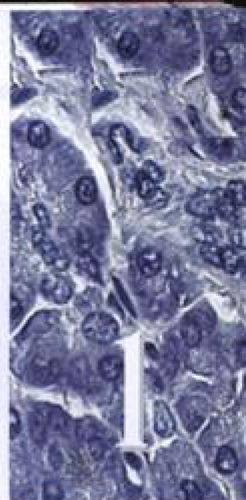
También tenemos una deuda de gratitud con varias personas que participaron en los aspectos técnicos de la producción de este libro. Todd Barnash contribuyó de manera inestimable con el texto, las figuras y las microfotografías digitalizadas. Asimismo, le agradecemos a Denny Player por su magnífica pericia técnica en lo referido a la microscopia electrónica.

La mayor parte de las figuras nuevas fue creada por Rob Duckwall y su esposa, Caitlin Duckwall, de la empresa Dragonfly Media Group Inc. (Baltimore, Maryland, EE.UU.). Les agradecemos sinceramente por haber diseñado imágenes innovadoras y agradables desde el punto de vista estético.

Los autores deseamos expresar nuestra especial gratitud a Kathleen Scogna, nuestra editora jefa de desarrollo, que contribuyó con su habilidad durante la mayor parte del proceso de desarrollo. Su capacidad para solucionar problemas y su pericia técnica fueron indispensables para llevar a buen término esta edición. Su contribución a la quinta edición de *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular* ha sido invalorable. Por último, un agradecimiento especial a Jennifer Ajello, editora de producción, que trabajó arduamente para ayudar a terminar este proyecto. Le agradecemos mucho su diligencia.



Índice



Técnica histológica y microscopia

■ GENERALIDADES DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS EN HISTOLOGÍA

El objetivo de un curso de histología es conducir al estudiante a comprender la microanatomía de las células, los tejidos y los órganos y a correlacionar la estructura con la función

Las técnicas utilizadas por los histólogos son diversas en extremo. La mayor parte de los contenidos de un curso de histología se puede formular en los términos de la microscopia óptica, que los estudiantes manejan en las prácticas de laboratorio, pero la interpretación más detallada de la microanatomía se fundamenta en la microscopia electrónica (ME), tanto con el microscopio electrónico de transmisión (MET) como con el microscopio electrónico de barrido (MEB). La ME, dado su aumento más útil y su resolución mayor, suele ser el último paso en la adquisición de datos al que se recurre entre las muchas técnicas auxiliares de la biología celular y molecular. Estas técnicas auxiliares incluyen:

- Histoquímica y citoquímica.
- Inmunocitoquímica y técnicas de hibridación.
- Radioautografía.
- Cultivo de tejidos y órganos.
- Separación de células y orgánulos por centrifugación diferencial.
- Microscopios y técnicas microscópicas especializadas.

Es posible que los estudiantes se sientan distantes de estas técnicas y procedimientos experimentales porque los programas actuales de la asignatura no suelen contemplar una experiencia directa con ellos. Sin embargo, es importante saber algo acerca de los procedimientos especializados y los datos que proporcionan. *En este capítulo se presenta un panorama general de estas técnicas y una explicación de la forma en que los datos aportados por ellas pueden ayudar al estudiante a comprender mejor la estructura y la función de las células, los tejidos y los órganos.*

Uno de los problemas que enfrentan los estudiantes en histología es comprender la naturaleza de la imagen bidimensional de un preparado histológico o una microfotografía electrónica y la forma en que esta se relaciona con la estructura tridimensional de la cual proviene. Para salvar esta brecha conceptual primero tenemos que presentar una breve descripción de las técnicas utilizadas para preparar los cortes histológicos tanto de la microscopia óptica como de la microscopia electrónica.

PREPARACIÓN DEL TEJIDO

Tinción con hematoxilina y eosina de muestras fijadas en formalina

El corte de rutina teñido con hematoxilina y eosina es la muestra que más frecuentemente se estudia

La caja de preparados que se entrega a cada estudiante para que examine bajo el microscopio óptico contiene principalmente especímenes fijados en formalina, incluidos en parafina y coloreados con hematoxilina y eosina (H-E). Casi todas las microfotografías ópticas que se presentan en las secciones del atlas de este libro son de preparados de estas mismas cajas. Además, la mayoría de las microfotografías utilizadas para ilustrar tejidos y órganos en las clases teóricas de histología y en conferencias se obtienen de estos preparados. A veces se usan otras técnicas para demostrar componentes específicos de las células y los tejidos; varias de estas técnicas se describen más adelante.

El primer paso en la preparación de una muestra de tejido u órgano es la fijación para conservar la estructura

La ***fijación***, en general obtenida mediante el empleo de sustancias químicas individuales o mezclas de estas sustancias, conserva la estructura del tejido en forma permanente para permitir el tratamiento ulterior. Las muestras tienen que sumergirse en el fijador inmediatamente después de extraerse del organismo. La fijación se utiliza para:

- Abolir el metabolismo celular.
- Impedir la degradación enzimática de las células y los tejidos por autólisis (autodigestión).
- Destruir los microorganismos patógenos como las bacterias, los hongos o los virus.
- Endurecer el tejido como consecuencia de la formación de enlaces cruzados o la desnaturalización de las moléculas proteicas.

El fijador de uso más común es la ***formalina***, una solución acuosa de formaldehído al 37%, en diluciones variadas y en combinación con otras sustancias químicas y amortiguadores (buffers). El formaldehído preserva la estructura general de la célula y de los componentes extracelulares al reaccionar con los grupos amino de las proteínas (con mucha frecuencia forma enlaces cruzados entre residuos de lisina). Dado que el formaldehído no altera en forma significativa su estructura tridimensional, las proteínas mantienen su capacidad de reaccionar con anticuerpos específicos. Esta propiedad es importante en los métodos de tinción inmunocitoquímica (véase p. 9). La solución comercial estándar de formaldehído amortiguado con fosfatos (pH 7) actúa con bastante lentitud pero penetra bien en el tejido. Sin embargo, el formaldehído no reacciona con los lípidos y, por lo tanto, es un mal fijador de las membranas.

En el segundo paso la muestra se dispone para su inclusión en parafina con el fin de permitir su corte

Para poder examinar la muestra hay que infiltrarla con un medio de ***inclusión*** que permita realizar cortes muy delgados, típicamente de 5 a 15 µm (1 micrómetro [µm] equivale a la milésima parte de un milímetro; véase *cuadro 1.1*). Luego de la fijación la muestra se ***lava*** y se ***deshidrata*** en una serie de soluciones alcohólicas de concentración creciente hasta alcanzar alcohol al 100%. En el paso siguiente, el ***aclarado***, se utilizan solventes orgánicos como xileno o tolueno, que son miscibles tanto en alcohol como en ***parafina***, para extraer

CUADRO 1.1	Equivalencias en las medidas de longitud	
1 picómetro	=	0,01 angstroms (Å)
1 angstrom	=	0,1 nanómetro (nm)
10 angstroms	=	1,0 nanómetro
1 nanómetro	=	1 000 picómetros
1 000 nanómetros	=	1,0 micrómetro (µm)
1 000 micrómetros	=	1,0 milímetro (mm)

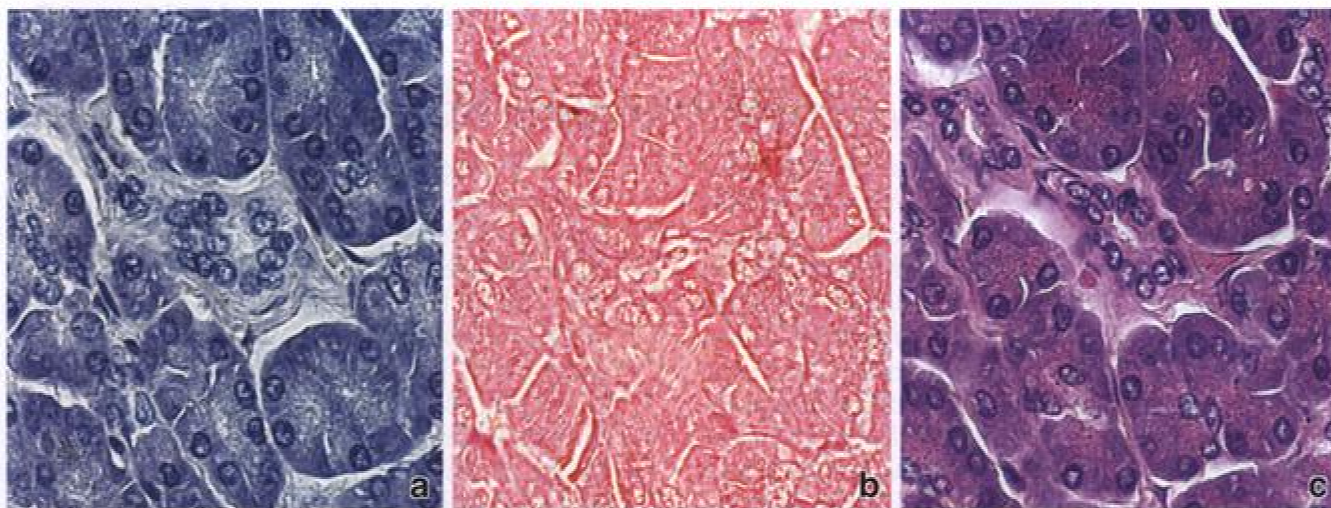


FIGURA 1.1. Coloración con hematoxilina y eosina (H-E). Las tres imágenes que se presentan aquí corresponden a cortes de páncreas seriados (adyacentes) para demostrar el efecto de la hematoxilina y la eosina utilizadas solas o combinadas. **a**. En esta microfotografía se ve una coloración con hematoxilina sola. Si bien hay una tinción general de la muestra, los componentes y estructuras con gran afinidad por el colorante se tiñen con una intensidad mucho mayor, por ejemplo, DNA nuclear y RNA citoplasmático. **b.** De manera similar la eosina (colorante de contraste), cuando se usa sola, consigue una tinción general de los tejidos, como puede verse en esta microfotografía. Sin embargo, obsérvese que los núcleos son menos conspicuos que en la muestra teñida sólo con hematoxilina. Después de colorear la muestra con hematoxilina y de prepararla para su tinción con eosina en solución alcohólica, la hematoxilina que no estaba unida con firmeza se lava y entonces la eosina tiñe los componentes con los que tiene gran afinidad. **c.** En esta microfotografía pueden verse los efectos tintoriales combinados de ambos colorantes (H-E). 480 ×.

el alcohol al 100% antes de la infiltración de la muestra con parafina fundida.

Cuando la parafina fundida se ha enfriado y endurecido se empareja para formar un bloque de tamaño adecuado. Este bloque, llamado taco, se coloca entonces en una máquina cortadora especial, el ***micrótomo***, que lo corta en rebanadas finas con una cuchilla de acero. Luego los cortes obtenidos se montan sobre portaobjetos de vidrio a los que antes se les habrá añadido una pequeña cantidad de albúmina para que sirva de adhesivo.

En el tercer paso, la muestra se tiñe para permitir su examen

Dado que los cortes en parafina son incoloros, la muestra todavía no está lista para su examen bajo el microscopio óptico. Para colorear o teñir los cortes histológicos la parafina debe disolverse y extraerse, de nuevo con xileno o tolueno, y los tejidos deben rehidratarse mediante el uso de una serie de alcoholes de concentración decreciente. Luego el tejido colocado sobre los portaobjetos se tiñe con ***hematoxilina*** en agua. Como el colorante de contraste, ***eosina***, es más soluble en alcohol que en agua, se vuelve a deshidratar la muestra en soluciones alcohólicas de concentración creciente y después se tiñe con eosina en alcohol. Los resultados de la tinción con hematoxilina sola, con eosina sola y con ambos colorantes se muestran en la *figura 1.1*. Luego de la coloración la muestra se hace pasar por xileno o tolueno y se le coloca un medio de montaje no acuoso antes de cubrirla con un cubreobjetos para lograr un preparado permanente.

Otros fijadores

La formalina no preserva todos los componentes de las células y los tejidos

Aunque los cortes de muestras fijadas en formalina teñidos con H-E son convenientes porque permiten ver bien las características estructurales generales, no son específicos para dilucidar la composición química de los elementos constitutivos de las células. Además, muchos componentes se pierden durante la preparación de la muestra. Para conservar estos componentes y estructuras hay que utilizar otros métodos de fijación. Estos métodos se fundamentan en un conocimiento sólido de la química. Por ejemplo, los alcoholes y los solventes orgánicos que se usan en los preparados de rutina diluyen los lípidos neutros.

Para conservar los lípidos neutros, como los de las células adiposas, deben utilizarse cortes por congelación de tejido fijado en formalina y colorantes que se disuelvan en las grasas; para conservar estructuras de la membrana hay que usar fijadores especiales con metales pesados, como permanganato y osmio, que se unan a los fosfolípidos. El empleo de rutina de tetróxido de osmio como fijador en la microscopia electrónica es la razón principal del excelente estado de conservación de las membranas en las microfotografías electrónicas.

Recuadro 1.1 Correlación clínica: biopsias por congelación

A veces el patólogo necesita evaluar de inmediato el tejido obtenido durante el acto quirúrgico, en especial cuando el diagnóstico anatomopatológico instantáneo puede determinar el paso siguiente en la cirugía. Hay varias indicaciones para realizar este tipo de evaluación, que se conoce como ***biopsia por congelación***. Es muy frecuente que un cirujano solicite una biopsia por congelación en el quirófano cuando no cuenta con un diagnóstico preoperatorio o debe identificar hallazgos intraoperatorios inesperados. Además, es posible que el cirujano quiera saber si se ha extirpado toda la masa patológica dentro del límite del tejido sano y si el borde de la resección quirúrgica está libre de tejido enfermo. Las biopsias por congelación también se realizan en combinación con otros procedimientos, como la endoscopia o la biopsia con aguja fina, para confirmar si el material biópsico obtenido será útil en estudios anatomopatológicos adicionales.

Para realizar una biopsia por congelación se siguen tres pasos principales:

- ***Congelación de la muestra de tejido.*** Se congelan muestras de tejido de tamaño pequeño mediante el uso de anhídrido carbónico comprimido o la inmersión en un líquido frío (isopentano) a una temperatura de –50 °C. El congelamiento, que puede lograrse en una cámara refrigeradora muy eficiente, endurece el tejido y permite el corte con un micrótomo.
- ***Corte del tejido congelado.*** El corte suele realizarse dentro de un crióstato, una cámara refrigerada que contiene un micrótomo. Dado que el tejido está congelado y duro, puede cortarse en rebanadas muy finas (5 a 10 μm). Luego los cortes se montan sobre un portaobjetos de vidrio.
- ***Tinción de los cortes.*** La tinción se realiza para diferenciar los núcleos celulares del resto de las estructuras del tejido. Los tinciones de uso más frecuente para las biopsias por congelación son H-E, azul de metileno (*fig. 1.2*) y PAS.

Todo el proceso de preparación y evaluación de las biopsias por congelación puede tardar unos 10 minutos en completarse. El tiempo total que transcurre hasta la obtención de resultados depende sobre todo del tiempo de transporte del tejido desde el quirófano hasta el laboratorio de anatomopatología, de la técnica histopatológica utilizada y de la experiencia del patólogo. Los hallazgos se comunican directamente al cirujano que está esperando en el quirófano.

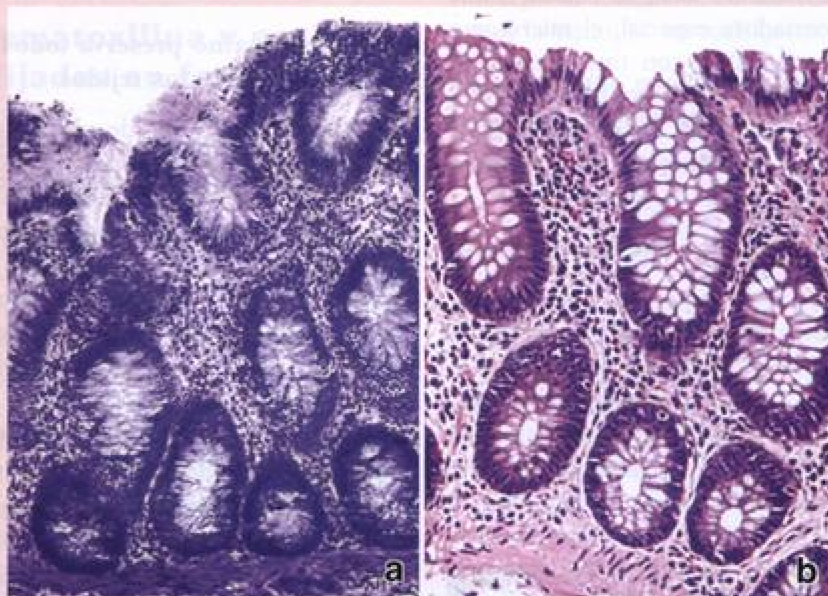


FIGURA 1.2. Evaluación de una muestra obtenida durante el acto quirúrgico y preparada mediante la técnica de congelación. a. En esta microfotografía se ve una muestra obtenida del intestino grueso que se preparó mediante la técnica de congelación y se tiñó con azul de metileno (biopsia por congelación). 160 ×. **b.** Parte de la muestra se fijó en formalina y se procesó con una técnica de rutina que comprende la coloración con H-E (biopsia diferida). El examen de la biopsia por congelación permitió comprobar que el tejido era normal. El diagnóstico se confirmó después mediante el examen del preparado de rutina teñido con H-E. 180 ×. (Gentileza del Dr. Daniel W. Visscher.)

Otras técnicas de tinción

La hematoxilina y la eosina se utilizan en histología principalmente para poner en evidencia las características estructurales

A pesar de los méritos de la tinción con H-E, este procedimiento no permite ver en forma adecuada ciertos componentes estructurales de los cortes histológicos, a saber, elastina, fibras reticulares, membranas basales y lípidos. Cuando se desea estudiar estos componentes pueden utilizarse otros métodos de tinción, en su mayoría selectivos, que incluyen la coloración con orceína y fucsina-resorcina para el material elástico y la impregnación argéntica para las fibras reticulares y las membranas basales. Pese a que el fundamento químico de muchos no siempre se comprende, estos procedimientos sirven. En cualquier caso, es más importante saber lo que el método permite observar que conocer su mecanismo íntimo de acción.

HISTOQUÍMICA Y CITOQUÍMICA

Los procedimientos químicos específicos pueden proveer información detallada acerca de la función de las células y los componentes extracelulares de los tejidos

Los métodos histoquímicos y citoquímicos pueden tener su fundamento en la ***unión específica*** de un colorante, el uso de ***anticuerpos marcados con un colorante fluorescente*** dirigidos contra un componente celular en particular o la ***actividad enzimática inherente*** de un elemento constitutivo de las células. Además, muchas macromoléculas presentes en las células pueden detectarse por medio de la radioautografía, en la cual precursores moleculares marcados radiactivamente se incorporan a las células y los tejidos antes de la fijación. Muchos de estos procedimientos pueden usarse en preparados tanto para la microscopia óptica como para la microscopia electrónica.

Antes de comentar la química de las tinciones de rutina y de las técnicas histoquímicas y citoquímicas conviene describir brevemente la índole de un corte histológico común.

Composición química de las muestras histológicas

La composición química de un tejido listo para una coloración de rutina es muy diferente de la del tejido vivo

Los componentes que perduran luego de la fijación son principalmente moléculas grandes que no se disuelven con facilidad, en especial después de aplicar el fijador. Estas moléculas grandes, en particular las que reaccionan con otras moléculas semejantes para formar complejos macromoleculares, son las que suelen conservarse en un corte histológico. Los siguientes son ejemplos de estos complejos macromoleculares grandes:

- *Nucleoproteínas*, formadas por ácidos nucleicos unidos a proteínas.
- *Proteínas intracelulares del citoesqueleto* en complejo con otras proteínas.
- *Proteínas extracelulares* en grandes aglomeraciones insolubles, en las que moléculas vecinas semejantes se unen a través de enlaces cruzados, como ocurre en la formación de las fibras colágenas.
- *Complejos de fosfolípidos y proteínas* (*o carbohidratos*) *en las membranas*.

En su mayor parte estas moléculas constituyen la estructura de las células y los tejidos, dado que son los elementos morfogénicos hísticos. Constituyen la base de la organización de los tejidos visible con el microscopio.

En muchos casos un elemento estructural es al mismo tiempo una unidad funcional. Por ejemplo, en el caso de las proteínas que forman los filamentos contráctiles de las células musculares, estos filamentos son los componentes estructurales visibles y además participan en el proceso de contracción. El RNA del citoplasma aparece como parte de un componente estructural (ergastoplasma de las células glandulares, sustancia de Nissl de las neuronas) y al mismo tiempo es un participante activo en la síntesis de proteínas.

Muchos componentes de los tejidos desaparecen durante la preparación de los cortes teñidos con H-E

A pesar de que la mayor parte de los ácidos nucleicos, las proteínas y los fosfolípidos se conservan en los cortes histológicos, muchos también se pierden. Las proteínas pequeñas y los ácidos nucleicos pequeños, como los RNA de transferencia, en general se pierden durante la preparación del tejido. Como se mencionó antes, los solventes orgánicos utilizados durante la técnica histológica suelen disolver los lípidos neutros. También pueden perderse otras moléculas grandes, por ejemplo al ser hidrolizadas como consecuencia del pH desfavorable de las soluciones fijadoras. Los que siguen son ejemplos de macromoléculas que se pierden durante la fijación de rutina en fijadores acuosos:

- *Glucógeno* (carbohidrato de almacenamiento intracelular común en el hígado y las células musculares).
- *Proteoglucanos y glucosaminoglucanos* (carbohidratos complejos extracelulares hallados en el tejido conjuntivo).

Sin embargo, estas moléculas pueden conservarse si se utilizan fijadores no acuosos para el glucógeno o si

a la solución fijadora se le añaden agentes ligadores especiales que preserven las moléculas extracelulares con carbohidratos abundantes. Además, como ya se comentó, durante la preparación de rutina también suelen perderse los lípidos neutros porque los solventes orgánicos los disuelven.

Los componentes solubles, los iones y las moléculas pequeñas también desaparecen durante la preparación de las muestras incluidas en parafina

Durante la preparación de las muestras de rutina que se incluyen en parafina y luego se tiñen con H-E se pierden metabolitos intermedios, glucosa, sodio, cloro y sustancias similares. Muchas de estas sustancias pueden estudiarse en preparados especiales, en ocasiones con una pérdida considerable de la integridad estructural. Estos iones y pequeñas moléculas solubles no constituyen elementos morfogénicos hísticos sino que participan en los procesos de síntesis o en las reacciones celulares. Cuando se conservan y pueden detectarse por métodos específicos aportan información valiosísima sobre el metabolismo, el transporte activo y otros procesos vitales de las células. El agua, una molécula muy versátil, participa en estas reacciones y procesos y contribuye a la estabilización de la estructura macromolecular a través de enlaces de hidrógeno.

Fundamentos químicos de la coloración

Colorantes ácidos y básicos

La hematoxilina y la eosina son los colorantes de uso más frecuente en la histología

Un ***colorante ácido***, como la eosina, tiene una *carga neta negativa* en su parte coloreada y se describe con la fórmula general (Na^+ anilina$^-$).

Un ***colorante básico*** tiene una *carga neta positiva* en su parte coloreada y se describe con la fórmula general (anilina$^+Cl^-$).

Desde el punto de vista estructural la hematoxilina no es un colorante básico, pero tiene propiedades tintoriales muy semejantes a las de las anilinas básicas. El color de una anilina no se relaciona con el hecho de que sea ácida o básica, como lo demuestran los ejemplos que se presentan en el *cuadro 1.2*.

Los colorantes básicos reaccionan con los componentes aniónicos de las células y los tejidos (componentes que tienen una carga neta negativa)

Entre los componentes aniónicos se encuentran los grupos fosfato de los ácidos nucleicos, los grupos sulfato de los glucosaminoglucanos y los grupos carboxilo de las proteínas. La capacidad de estos grupos aniónicos de reaccionar con una anilina o colorante básico se denomina ***basofilia*** (gr. *basis* + *philein*, amar, es decir que tiene afinidad por lo básico). Los componentes del tejido que se tiñen con la hematoxilina también exhiben basofilia.

La reacción de los grupos aniónicos varía según el pH. Así:

- Con un *pH alto* (de cerca de 10) los tres grupos se ionizan y quedan disponibles para la reacción con el colorante básico por medio de uniones electrostáticas.
- Con un *pH ligeramente ácido a neutro* (de 5 a 7) se ionizan los grupos fosfato y sulfato y quedan disponibles para reaccionar con la anilina básica a través de uniones electrostáticas.
- Con un *pH bajo* (inferior a 4) sólo se mantienen ionizados los grupos sulfato para reaccionar con los colorantes básicos.

En consecuencia, la tinción con colorantes básicos en un pH determinado puede utilizarse para centrar el estudio en grupos aniónicos específicos y como estos aniones específicos predominan en ciertas macromoléculas, la tinción sirve como indicador de estas macromoléculas.

Como ya se mencionó, la hematoxilina no es un colorante básico en sentido estricto. Se usa con un mordiente (es decir un intermediario entre el componente del tejido y la anilina) y es por la acción del mordiente que la coloración con hematoxilina se parece a la tinción que produce un colorante básico. La unión en el complejo tejido-mordiente-hematoxilina no consiste en un simple enlace electrostático y cuando la hematoxilina se coloca en agua no se disocia del tejido. Por eso la hematoxilina se presta para aquellos procedimientos tintoriales en los que es seguida por soluciones acuosas de colorantes ácidos. Los colorantes básicos verdaderos, a diferencia de la hematoxilina, no suelen usarse en secuencias en las que la anilina básica es seguida por una anilina ácida. Entonces la anilina básica tiende a disociarse del tejido durante los lavados en soluciones acuosas que se realizan entre la aplicación de ambas soluciones colorantes.

CUADRO 1.2 Algunos colorantes básicos y ácidos

Colorante	Color
Colorantes básicos	
Verde de metilo	Verde
Azul de metileno	Azul
Pironina G	Rojo
Azul de toluidina	Azul
Colorantes ácidos	
Fucsina ácida	Rojo
Azul de anilina	Azul
Eosina	Rojo
Naranja G	Naranja

Los colorantes ácidos reaccionan con los grupos catiónicos de las células y los tejidos, en particular con los grupos amino ionizados de las proteínas

La reacción de los grupos catiónicos con un colorante ácido recibe el nombre de ***acidofilia*** (lat. *acidus* + gr. *philein*, amar, o sea que tiene afinidad por lo ácido). La reacciones de los componentes celulares e hísticos con los colorantes ácidos no son tan específicas ni tan precisas como las reacciones con los colorantes básicos.

Aunque el enlace electrostático es el factor principal en la unión primaria de un colorante ácido con el tejido, no es el único; debido a ello, los colorantes ácidos a veces se utilizan combinados para teñir en forma selectiva distintos componentes de los tejidos. Por ejemplo, en la ***técnica tricrómica de Mallory*** se usan tres colorantes ácidos: azul de anilina, fucsina ácida y naranja G. Estos colorantes tiñen con selectividad el colágeno, el citoplasma en general y los eritrocitos, respectivamente. La fucsina ácida también tiñe los núcleos.

En otras técnicas con anilinas ácidas múltiples se emplea la hematoxilina para teñir primero los núcleos y luego se aplican los colorantes ácidos con el fin de teñir selectivamente el citoplasma y las fibras extracelulares. La tinción selectiva de los componentes de los tejidos por los colorantes ácidos se debe a factores relativos, como el tamaño y el grado de acumulación de las moléculas del colorante y la permeabilidad y densidad del tejido.

Los colorantes básicos también pueden utilizarse combinados o secuencialmente (p. ej., verde de metilo y pironina para estudiar la síntesis y la secreción de proteínas), pero estas combinaciones no son de uso tan difundido como las de los colorantes ácidos.

Una cantidad limitada de sustancias dentro de las células y en la matriz extracelular presenta basofilia

Entre estas sustancias figuran:

- ***Heterocromatina*** y ***nucléolos*** del núcleo (principalmente por los grupos fosfato ionizados en los ácidos nucleicos de ambos).
- ***Componentes citoplasmáticos*** como el ergastoplasma (también por los grupos fosfato ionizados en el RNA ribosómico).
- ***Material extracelular*** como los carbohidratos complejos de la matriz cartilaginosa (por los grupos sulfato ionizados).

La tinción con colorantes ácidos es menos específica pero más sustancias dentro de las células y en la matriz extracelular presentan acidofilia

Estas sustancias incluyen:

- La mayoría de los ***filamentos citoplasmáticos***, en especial los de las células musculares.
- La mayoría de los ***componentes membranosos intracelulares*** y gran parte del citoplasma no especializado de otro modo.
- La mayoría de las ***fibras extracelulares*** (principalmente por los grupos amino ionizados).

Metacromasia

Ciertos colorantes básicos reaccionan con componentes hísticos que hacen cambiar su color normal del azul al rojo o al púrpura; esta modificación de la absorbancia se denomina metacromasia

El mecanismo básico de la ***metacromasia*** es la presencia de polianiones en el tejido. Cuando estos tejidos se tiñen con una solución colorante básica concentrada, como la de azul de toluidina, las moléculas de la anilina están lo suficientemente cerca como para formar aglomeraciones diméricas y poliméricas. Las propiedades de absorción de estas aglomeraciones son diferentes de las de las moléculas de colorante individuales no aglomeradas.

Las estructuras de las células y los tejidos con una alta concentración de grupos sulfato y fosfato ionizados, como la sustancia fundamental del cartílago, los gránulos de heparina de los mastocitos y el retículo endoplasmático rugoso de los plasmocitos, muestran metacromasia. En consecuencia, el azul de toluidina se verá púrpura o rojo cuando tiña estos componentes.

Grupos aldehído y el reactivo de Schiff

La capacidad de la fucsina básica decolorada (reactivo de Schiff) de reaccionar con los grupos aldehído da como resultado la aparición de un color rojo distintivo y es la base de las reacciones del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) y de Feulgen

La ***reacción del PAS*** (***ácido peryódico-reactivo de Schiff***) tiñe carbohidratos y macromoléculas con abundancia de carbohidratos. Se usa para detectar glucógeno en las células, moco en varios tipos de células y tejidos, la membrana basal que se encuentra debajo de los epitelios y las fibras reticulares del tejido conjuntivo. La ***reacción de Feulgen***, que incluye una hidrólisis ácida débil con HCl, se utiliza para teñir DNA.

Los fundamentos de la reacción del PAS son los siguientes:

- Los anillos de las hexosas (carbohidratos) poseen carbonos adyacentes, cada uno de ellos con un grupo hidroxilo (–OH).
- Las hexosaminas de los glucosaminoglucanos tam-

bién poseen carbonos adyacentes, pero con alternancia de grupos hidroxilo (–OH) y grupos amino ($-NH_2$).

- El ácido peryódico rompe la unión entre estos átomos de carbono adyacentes y forma grupos aldehído.
- Estos grupos aldehído reaccionan con el reactivo de Schiff para dar un color púrpura intenso distintivo.

La tinción con PAS de la membrana basal (*fig. 1.3*) y las fibras reticulares tiene su fundamento en el contenido o la asociación de proteoglucanos (carbohidratos complejos asociados con un centro de proteína). Esta tinción es una alternativa de las técnicas de impregnación argéntica, que también tienen como base la reacción con las moléculas de sacáridos de los proteoglucanos.

La reacción de Feulgen separa las purinas de las desoxirribosas del DNA por medio de una hidrólisis ácida débil; entonces se abren los anillos de monosacárido y se forman grupos aldehído. De nuevo, son los grupos aldehído de formación reciente los que reaccionan con el reactivo de Schiff para dar el color rojo púrpura característico. La reacción del reactivo de Schiff con el DNA es ***estequiométrica*** y por lo tanto, puede usarse en métodos espectrofotométricos para cuantificar el DNA en el núcleo de una célula. El RNA no se tiñe con el reactivo de Schiff porque no tiene desoxirribosa.

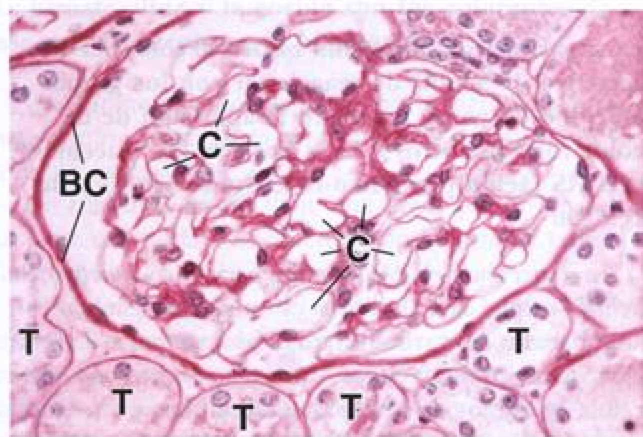


FIGURA 1.3. Microfotografía de tejido renal teñido con la técnica del PAS. Esta técnica histoquímica sirve para demostrar y localizar carbohidratos y macromoléculas con carbohidratos abundantes. Las membranas basales son PAS positivas, como es obvio por su coloración rojo púrpura intensa. Los túbulos renales (*T*) se encuentran bien delineados por la membrana basal teñida que los rodea. Los capilares glomerulares (*C*) y el epitelio de la cápsula de Bowman (*BC*) también poseen membranas basales PAS positivas. 360 ×.

Digestión enzimática

La digestión enzimática de un corte adyacente a otro teñido para identificar un componente específico, como glucógeno, DNA o RNA, puede ser útil para confirmar la identidad del material que se tiñe

El material intracelular que se tiñe con la reacción del PAS puede identificarse como glucógeno mediante

Recuadro 1.2 Consideraciones funcionales: microespectrofotometría de Feulgen

La microespectrofotometría de Feulgen es una técnica que fue ideada para el estudio de los aumentos del DNA en las células en desarrollo y para analizar la **ploidía,** es decir la cantidad de veces que está multiplicado el contenido normal de DNA en una célula (se dice que una célula somática normal que no se está dividiendo es **diploide;** en cambio, los espermatozoides y los óvulos son **haploides**). Para cuantificar el DNA nuclear se utilizan dos técnicas, la ***citometría estática*** para cortes de tejido y la ***citometría de flujo*** para células aisladas. La técnica de la citometría estática de cortes de tumores teñidos con el método de Feulgen se vale de la microespectrofotometría acoplada con un sistema de visualización digital para cuantificar la absorción de luz con una longitud de onda de 560 nm por parte de las células y las aglomeraciones celulares. En cambio, la técnica de la citometría de flujo se basa en el empleo de instrumentos capaces de rastrear sólo células individuales que fluyen ante un detector en un medio líquido. Esta técnica permite el análisis cuantitativo rápido de una célula individual sobre la base de la medición de la luz fluorescente emitida. En la actualidad la microespectrofotometría de Feulgen se utiliza para estudiar los cambios del contenido de DNA de las células en división que se están diferenciando. Además, se la emplea en la práctica clínica para analizar la cantidad anormal de cromosomas (es decir los patrones de ploidía) en las células malignas. Se dice que las células malignas con un patrón mayoritariamente diploide están bien diferenciadas y que los tumores con estos tipos de células tienen un pronóstico más favorable que los mismos tumores con células aneuploides (con múltiplos no enteros de la cantidad haploide de DNA) o tetraploides. La microespectrofotometría de Feulgen ha sido de particular utilidad en estudios de adenocarcinomas específicos (tumores del epitelio glandular), cáncer de mama, cáncer de riñón, cánceres de colon y de otras partes del tubo digestivo, cáncer del endometrio (mucosa del útero) y cáncer ovárico. Es una de las herramientas más valiosas que los patólogos utilizan para evaluar la potencialidad metastásica de estos tumores y para tomar decisiones pronósticas o terapéuticas.

el tratamiento previo de los cortes con diastasa o amilasa. La falta de tinción después de este tratamiento identifica con positividad que el material teñido es glucógeno.

De modo similar, el pretratamiento de los cortes histológicos con desoxirribonucleasa (DNAsa) evitará la tinción con la reacción de Feulgen en esos cortes y el tratamiento de muestras de epitelios secretores de proteínas con ribonucleasa (RNAsa) impedirá la tinción del ergastoplasma con los colorantes básicos.

Histoquímica enzimática

Las técnicas histoquímicas también se utilizan para identificar y localizar enzimas en células y tejidos

Para localizar enzimas en los cortes histológicos debe tenerse especial cuidado durante la fijación para que se preserve la actividad enzimática. La fijación aldehídica débil suele ser el método preferido.

En estos procedimientos se detecta el producto de la reacción de la actividad enzimática y no la enzima propiamente dicha. En general se usa un ***reactivo de captura***, que puede ser un colorante o un metal pesado, para atrapar o fijar el producto de la reacción de la enzima mediante precipitación en el sitio de la reacción. En una reacción típica para detectar una enzima hidrolítica, el corte histológico se coloca en una solución que contiene un sustrato (AB) y un agente de atrapamiento (T) que precipitará uno de los productos como sigue:



$$AB + T \xrightarrow{\text{enzima}} AT + B$$

en donde AT es el producto final atrapado y B es el sustrato hidrolizado.

Mediante el uso de este tipo de técnicas se pudo equiparar el lisosoma, identificado por primera vez en estudios celulares de centrifugación diferencial, con un componente vacuolar visible en las microfotografías electrónicas. En los tejidos sometidos a una fijación débil las hidrolasas ácidas y las esterasas contenidas en los lisosomas reaccionan con un sustrato adecuado. La mezcla reactiva también contiene iones de plomo para precipitar, por ejemplo, fosfato de plomo derivado de la acción de la fosfatasa ácida. Luego el producto de reacción precipitado puede verse tanto con microscopia óptica como con microscopia electrónica.

Se han desarrollado procedimientos histoquímicos similares para microscopia óptica y electrónica con el fin de demostrar fosfatasa alcalina, adenosina trifosfatasas (ATPasas) de varios tipos (incluida la NA^+/K^+-ATPasa que es el fundamento enzimático de la bomba de sodio en células y tejidos), diversas esterasas y muchas enzimas respiratorias (*fig. 1.4*).

Inmunocitoquímica

El fundamento de la inmunocitoquímica es la especificidad de la reacción entre un antígeno y un anticuerpo

Los ***anticuerpos***, también llamados ***inmunoglobulinas***, son glucoproteínas producidas por células específicas del sistema inmunitario en respuesta a una proteína extraña o ***antígeno***. En el laboratorio los anticuerpos pueden purificarse de la sangre y conjugarse (asociarse) con un colorante fluorescente. En general los colorantes fluorescentes (fluorocromos) son sustancias químicas que absorben luz de longitudes de onda diferentes (p. ej., luz ultravioleta) y luego emiten luz visible de una longitud de onda específica (p. ej., verde, amarillo, rojo). La fluoresceína, el colorante de uso más frecuente, absorbe la luz ultravioleta y emite luz verde. Los anticuerpos conjugados con fluoresceína pueden aplicarse a cortes de tejido (tanto obtenidos por congelación como provenientes de muestras sometidas a una fijación leve) sobre portaobjetos de vidrio para localizar

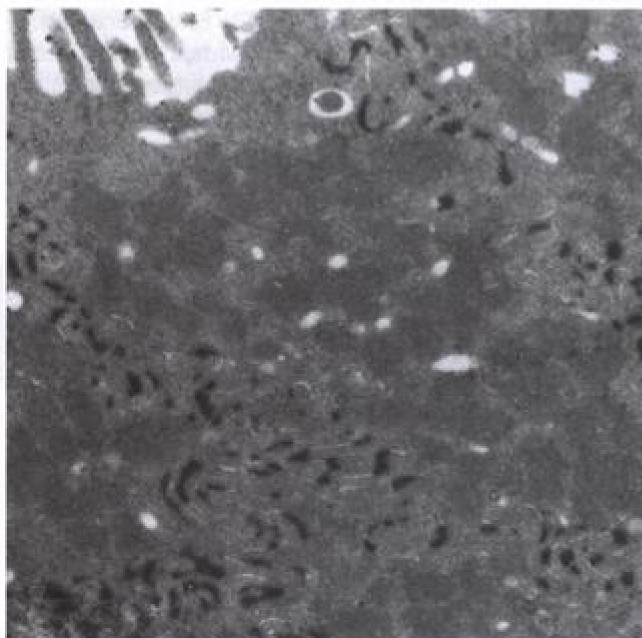


FIGURA 1.4. Procedimiento histoquímico para la localización de ATPasa en la membrana de células epiteliales de vesícula biliar de conejo en la microscopia electrónica. Las *regiones oscuras* que se ven en la microfotografía electrónica señalan la localización de la enzima ATPasa. Esta enzima se detecta en la membrana plasmática de las regiones laterales de las células epiteliales, lo cual concuerda con la ubicación de las bombas de sodio. Estas células epiteliales realizan un transporte activo de moléculas a través de la membrana plasmática. 26 000 ×.

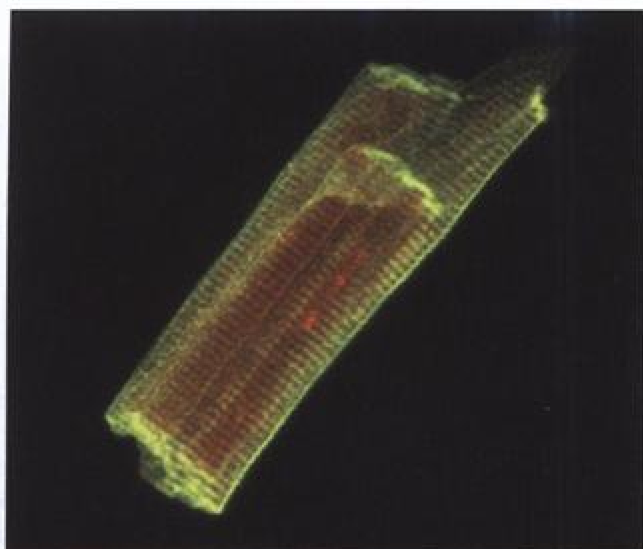


FIGURA 1.5. Imagen de microscopia confocal de una célula muscular cardiaca de rata. Esta imagen se obtuvo con el microscopio confocal mediante el uso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se utilizaron dos anticuerpos primarios. El primer anticuerpo primario reconoce un transportador de lactato específico (MCT1) y se detecta con un anticuerpo secundario conjugado con rodamina (rojo). El segundo anticuerpo primario está dirigido contra la proteína transmembrana CD147, que tiene una asociación estrecha con el MCT1. Este anticuerpo se detectó mediante un anticuerpo secundario marcado con fluoresceína (verde). El color amarillo aparece en los sitios en los que los dos anticuerpos secundarios marcados tienen exactamente la misma localización (es decir, se colocalizan) dentro de la célula muscular cardíaca. Esta imagen tridimensional muestra que ambas proteínas están distribuidas en la superficie de la célula muscular, mientras que el transportador de lactato solo (color rojo) aparece en una ubicación profunda con respecto a la membrana plasmática. (Gentileza de los doctores Andrew P. Halestrap y Catherine Heddle.)

Recuadro 1.3 Correlación clínica: anticuerpos monoclonales en medicina

En la actualidad los ***anticuerpos monoclonales*** se utilizan mucho en las técnicas de inmunocitoquímica y también tienen muchas aplicaciones clínicas. Los anticuerpos monoclonales conjugados con compuestos radiactivos se utilizan para detectar y diagnosticar metástasis tumorales en patología, para diferenciar subtipos de tumores y sus etapas de diferenciación y, en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, para identificar los microorganismos en la sangre y en los líquidos hísticos. En estudios clínicos recientes, se han usado anticuerpos monoclonales conjugados con inmunotoxinas, agentes quimioterápicos y radioisótopos para hacer llegar agentes terapéuticos a células tumorales específicas del organismo.

un antígeno en las células y los tejidos. Luego la reacción del anticuerpo con el antígeno puede examinarse y fotografiarse con un microscopio de fluorescencia o un microscopio confocal que produce una reconstrucción tridimensional del tejido examinado (*fig. 1.5*).

En la inmunocitoquímica se utilizan dos tipos de anticuerpos: anticuerpos policlonales producidos por animales inmunizados y anticuerpos monoclonales producidos por líneas celulares productoras de anticuerpos inmortalizadas (de duplicación continua)

En un procedimiento típico una proteína específica, como por ejemplo la actina, se aísla de las células musculares de una especie (p. ej., rata) y se inyecta en la circulación de otra especie (p. ej., conejo). En el conejo inmunizado el sistema inmunitario reconoce como antígenos extraños las moléculas de actina de la rata. Este reconocimiento desencadena una cascada de reacciones inmunológicas que comprende muchos grupos (clones) de células inmunitarias llamadas linfocitos B. La clonación de los linfocitos B conduce finalmente a la producción de anticuerpos antiactina. En conjunto, estos ***anticuerpos policlonales*** son mezclas de anticuerpos diferentes producidos por muchos clones de linfocitos B en las que cada clon reconoce una región diferente de la molécula de actina. Luego estos anticuerpos se extraen de la sangre, se purifican y se conjugan con un colorante fluorescente, después de lo cual pueden usarse para la detección de moléculas de actina en los tejidos o las células de rata. Si hay actina en una célula o en un tejido, por ejemplo en un fibroblasto del tejido conjuntivo, el anticuerpo marcado con fluoresceína se le une y la reacción puede verse con el microscopio de fluorescencia.

Los ***anticuerpos monoclonales*** son los sintetizados por una línea celular productora de anticuerpos compuesta por un solo grupo (clon) de linfocitos B idénticos. El clon individual que se convierte en una línea celular se obtiene de un sujeto con ***mieloma múltiple***, un tumor derivado de un solo plasmocito productor de anticuerpos. Los sujetos con mieloma múltiple producen una población grande de anticuerpos homogéneos idénticos con una especificidad idéntica contra un antígeno. Para producir anticuerpos monoclonales contra un antígeno específico se inmuniza con ese antígeno a un ratón o a una rata. Luego se aíslan del tejido linfático (bazo o ganglios linfáticos) del animal los linfocitos B activados y se fusionan con la línea celular de mieloma. Esta fusión produce un ***hibridoma***, una línea celular secretora de un anticuerpo individual inmortalizada.

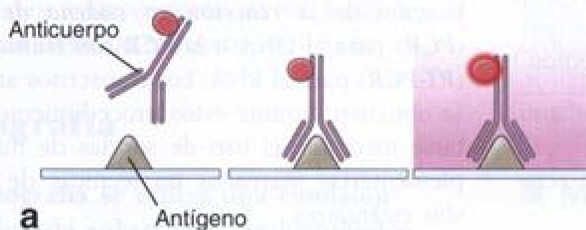
Para obtener anticuerpos monoclonales contra moléculas de actina de rata, por ejemplo los linfocitos B de los órganos linfáticos de conejos inmunizados tienen que fusionarse con células de mieloma.

Para localizar un antígeno diana en células y tejidos se utilizan métodos inmunocitoquímicos tanto directos como indirectos

La técnica de inmunocitoquímica más antigua que se utiliza para identificar la distribución de un antígeno dentro de las células y los tejidos se conoce como ***inmunofluorescencia directa***. Esta técnica se vale de un ***anticuerpo primario*** (policlonal o monoclonal) marcado con fluorocromo que reacciona con el antígeno dentro de la muestra (*fig. 1.6a*). Es un procedimiento de un solo paso y comprende un solo anticuerpo marcado. La visualización de las estructuras no es ideal a causa de la poca intensidad de la emisión de la señal. Dada la sensibilidad subóptima, los métodos de inmunofluorescencia directa están siendo reemplazados cada vez más por los métodos indirectos.

La ***inmunofluorescencia indirecta*** tiene una sensibilidad mucho mayor que los métodos directos y con frecuencia recibe el nombre de "técnica del emparedado" o "de la capa doble". En vez de conjugar un fluorocromo con un anticuerpo (primario) específico dirigido contra el antígeno de interés (p. ej., una molécula de actina de rata), el fluorocromo se conjuga con un ***anticuerpo secundario*** dirigido contra el anticuerpo primario (p. ej., anticuerpo de cabra antirrata; fig. 1.6b). Por lo tanto, cuando la fluoresceína se conjuga directamente con el anticuerpo primario específico el método es directo y cuando la fluoresceína se conjuga con un anticuerpo secundario el método es indirecto. El método indirecto aumenta en forma considerable la señal fluorescente emitida por el tejido. Una ventaja adicional del método de marcación indirecta es que un solo anticuerpo secundario puede usarse para localizar la unión histoespecífica de varios anticuerpos primarios diferentes (*fig. 1.7*). Para los estudios microscópicos el anticuerpo secundario puede conjugarse con colorantes fluorescentes distintos de modo que en el mismo corte de tejido aparezcan marcas múltiples (véase fig. 1.5). Las desventajas de la inmunofluorescencia indirecta son que es cara, que requiere mucho trabajo y que no se adapta con facilidad a los procedimientos automatizados.

También es posible conjugar anticuerpos policlonales o monoclonales con otras sustancias, como enzimas (p. ej., peroxidasa de rábano), que convierten sustratos incoloros en un producto insoluble de un color específico que se precipita en el sitio de la reacción enzimática. La tinción resultante de este ***método de inmunoperoxidasa*** puede verse en el microscopio óptico con técnicas inmunocitoquímicas directas o indirectas. En otra variante, con la molécula de anticuerpo puede conjugarse oro coloidal o ferritina (una molécula que con-



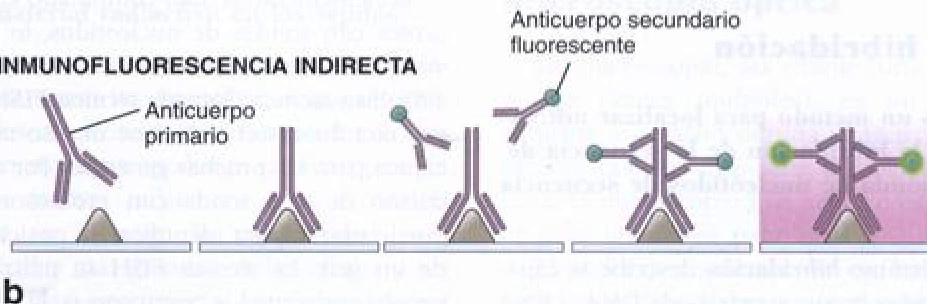


FIGURA 1.6. Inmunofluorescencia directa e indirecta. a. En la inmunofluorescencia directa un anticuerpo primario marcado con un fluorocromo reacciona con un antígeno específico dentro de la muestra de tejido. Luego las estructuras marcadas se examinan con el microscopio de fluorescencia, en el cual una longitud de onda excitadora (por lo general, luz ultravioleta) desencadena la emisión de otra longitud de onda. Esta longitud de onda depende de la índole del fluorocromo utilizado para marcar el anticuerpo. **b.** El método indirecto comprende dos procesos. Primero, los anticuerpos primarios específicos reaccionan con el antígeno de interés. Segundo, los anticuerpos secundarios, que están marcados con fluorocromo, reaccionan con los anticuerpos primarios. La apariencia de las estructuras marcadas dentro del tejido es la misma en ambos métodos y para verlas se necesita un microscopio de fluorescencia.

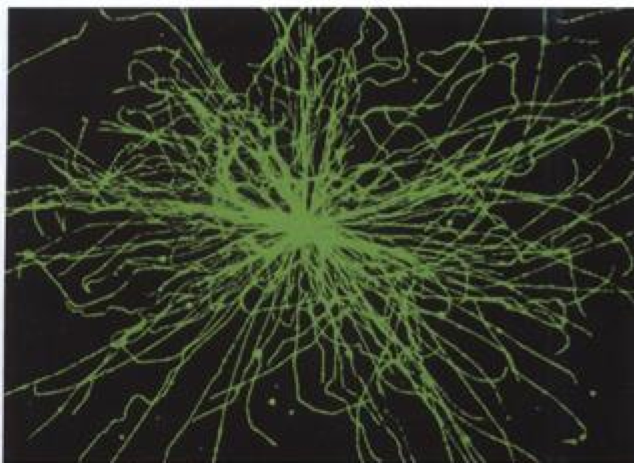


FIGURA 1.7. Microtúbulos vistos con técnicas inmunocitoquímicas. El comportamiento de los microtúbulos (elementos del citoesqueleto) obtenidos de células de tumores mamarios humanos puede estudiarse in vitro mediante la cuantificación de su actividad de nucleación, que es iniciada por el centrosoma. Esta imagen se obtuvo con el microscopio de fluorescencia. Mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta se marcaron los microtúbulos con una mezcla de anticuerpos monoclonales anti-α-tubulina y anti-β-tubulina (anticuerpos primarios) y se hicieron visibles por la acción de anticuerpos secundarios conjugados con el colorante fluoresceína (inmunoglobulina G de cabra antirratón unida a isotiocianato de fluoresceína). La reacción antígeno-anticuerpo realizada directamente sobre el cubreobjetos de vidrio permitió ver las moléculas de tubulina responsables de la formación de los más de 120 microtúbulos que aparecen en esta imagen. Estos microtúbulos se originan en el centríolo y se extienden hacia fuera de él unos 20 a 25 μm para adquirir una distribución radial uniforme. 1 400 ×. (La microfotografía es gentileza de la Dra. Wilma L. Lingle y la Sra. Vivian A. Negron.)

tiene hierro). Estos marcadores pueden verse directamente con el microscopio electrónico.

Técnicas de hibridación

La hibridación es un método para localizar mRNA o DNA mediante la hibridación de la secuencia de interés con una sonda de nucleótidos de secuencia complementaria

En general el término ***hibridación*** describe la capacidad de las moléculas monocatenarias de DNA o RNA de interaccionar (hibridarse) con secuencias complementarias. En el laboratorio la hibridación requiere el aislamiento del DNA o del RNA, que luego se mezcla con una secuencia de nucleótidos complementaria (llamada ***sonda de nucleótidos***). Con mucha frecuencia los híbridos se detectan mediante el uso de una marca radiactiva adherida a uno de los componentes del híbrido.

La unión de la sonda y la secuencia puede ocurrir en una solución o en una membrana de nitrocelulosa. En la ***hibridación in situ*** la unión de la sonda de nucleótidos con la secuencia de DNA o RNA de interés se produce dentro de las células o los tejidos, como células de cultivo o embriones enteros. Esta técnica permite la localización de secuencias de nucleótidos específicas tan pequeñas como 10 o 20 copias de mRNA o DNA por célula.

En la hibridación in situ se utilizan varias sondas de nucleótidos. Las ***sondas de oligonucleótidos*** pueden tener entre 20 y 40 nucleótidos como mínimo. Las ***sondas de DNA monocatenario o bicatenario*** son mucho más largas y pueden contener hasta 1 000 nucleótidos. Para la localización específica de mRNA se utilizan ***sondas de RNA*** complementarias. Estas sondas se marcan con isótopos radiactivos (p. ej., ^{32}P, ^{35}S, ^{3}H), un nucleótido modificado en forma específica (digoxigenina) o biotina (un marcador multipropósito covalente usado con mucha frecuencia). Las sondas radiactivas pueden detectarse y visualizarse mediante la radioautografía. La digoxigenina y la biotina se detectan con métodos inmunocitoquímicos y citoquímicos, respectivamente.

La fuerza de los enlaces entre la sonda y la secuencia complementaria depende del tipo de ácido nucleico en las dos cadenas. El enlace más fuerte se forma entre una sonda de DNA y una cadena de DNA complementaria y el más débil entre una sonda de RNA y una cadena de RNA complementaria. Si se espera que una muestra de tejido contenga una cantidad muy pequeña de mRNA o un transcrito viral, puede usarse la amplificación de la ***reacción en cadena de la polimerasa*** (***PCR***) para el DNA o la ***PCR con transcriptasa inversa*** (***RT-PCR***) para el RNA. Los transcritos amplificados que se obtienen durante estos procedimientos suelen detectarse mediante el uso de sondas de nucleótidos complementarias marcadas en técnicas de hibridación in situ estándares.

Recientemente se han combinado colorantes fluorescentes con sondas de nucleótidos, lo que posibilitó la visualización de muchas sondas al mismo tiempo (*fig. 1.8*). Esta técnica, llamada ***técnica FISH*** (hibridación in situ con fluorescencia), tiene un uso muy difundido en clínica para las pruebas genéticas. Por ejemplo, la hibridación de una sonda con cromosomas en metafase puede usarse para identificar la posición cromosómica de un gen. La técnica FISH se utiliza para examinar simultáneamente los cromosomas, la expresión génica y la distribución de los productos génicos, como proteínas anormales o patológicas. En la actualidad están disponibles en el mercado muchas sondas fluorescentes específicas que se utilizan en la práctica clínica para los procedimientos de detección del cáncer de cuello uterino y para la detección de células infectadas por HIV. La técnica FISH también puede usarse para examinar los cromosomas de los linfocitos de los astronautas con

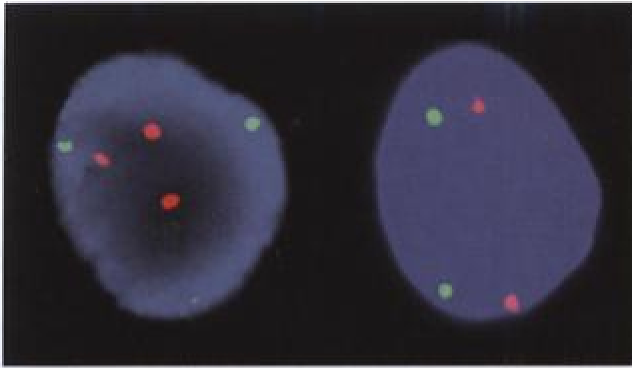


FIGURA 1.8. Ejemplo de la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) utilizada en una prueba de detección prenatal. Se hibridaron núcleos en interfase de células obtenidas de muestras de líquido amniótico con dos sondas de DNA específicas. La sonda de color naranja (LSI 21) es específica de locus para el cromosoma 21 y la sonda de color verde (LSI 13) es específica de locus para el cromosoma 13. El núcleo de la derecha proviene de una muestra de líquido amniótico normal y exhibe dos señales verdes y dos naranjas, lo que indica que hay dos copias de los cromosomas 13 y 21, respectivamente. El núcleo de la izquierda posee tres señales de color naranja, lo que indica una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). El DNA se ha teñido de azul con un colorante de contraste inespecífico (DAPI) para tornar visible el núcleo. 1 250 ×. (Gentileza del Dr. Robert B. Jenkins.)

el fin de calcular la dosis de radiación absorbida por ellos durante su estadía en el espacio. La frecuencia de las translocaciones cromosómicas en los linfocitos es proporcional a la dosis de radiación absorbida.

Radioautografía

En la radioautografía se utiliza una emulsión fotográfica colocada sobre un corte histológico para localizar material radiactivo en los tejidos

Muchos precursores moleculares pequeños de moléculas más grandes, como los aminoácidos que integran las proteínas y los nucleótidos que forman los ácidos nucleicos, pueden marcarse mediante la incorporación de uno o varios átomos radiactivos a su estructura molecular. Luego se investiga la radiactividad para detectar las moléculas más grandes en las células y los tejidos. Las moléculas precursoras marcadas pueden inyectarse en animales vivos o introducirse en células u órganos de cultivo. De este modo se han estudiado la síntesis del DNA y la ulterior división celular, la síntesis y secreción de las proteínas por las células y la ubicación de los productos de síntesis dentro de las células y en la matriz extracelular.

Los cortes de las muestras que han incorporado el material radiactivo se montan en portaobjetos. En la oscuridad el portaobjetos suele sumergirse brevemente en una emulsión fotográfica fundida de manera que se forme una delgada película fotográfica sobre su superficie. Luego de la exposición adecuada en una cámara oscura, en general durante un período de días a semanas, la emulsión expuesta se revela con las técnicas fotográficas comunes y el portaobjetos con la muestra se preserva siempre sellándolo con un cubreobjetos. Los preparados se pueden teñir antes de la exposición y el revelado o después. Mediante este procedimiento se exponen y revelan los gránulos de plata en la emulsión sobre las moléculas marcadas con material radiactivo; los gránulos aparecen como puntos oscuros en el sitio de emisión radiactiva cuando la muestra se examina con el microscopio óptico (*fig. 1.9a*).

Estos gránulos pueden usarse sencillamente como indicadores de la localización de una sustancia pero también pueden contarse para obtener información semicuantitativa acerca de la cantidad de una sustancia dada en un sitio específico. Por ejemplo, después de inyectarle timidina tritiada a un animal las células que hayan incorporado este nucleótido en su DNA antes de dividirse pero que todavía no hayan sufrido la mitosis tendrán alrededor del doble de gránulos de plata sobre sus núcleos que las células que se hayan dividido después de incorporar el nucleótido marcado.

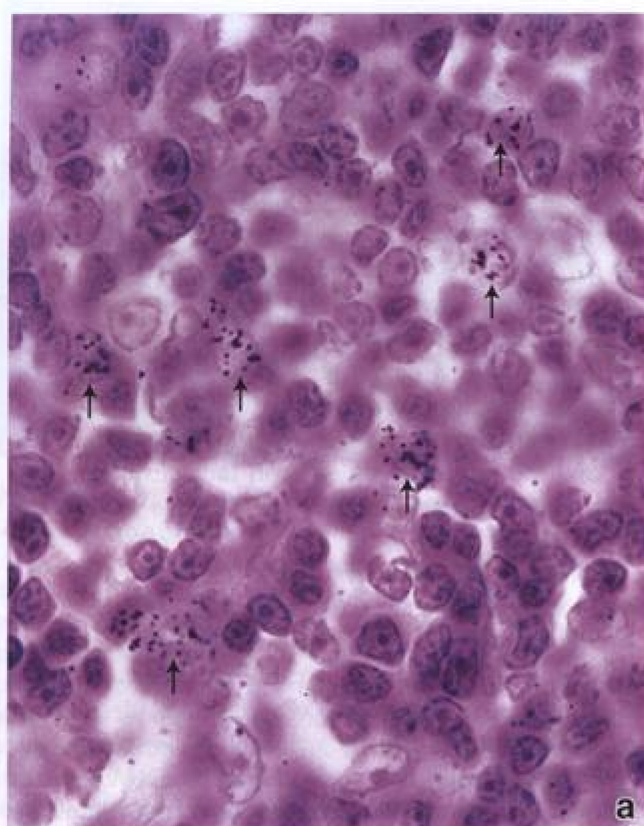
La radioautografía también puede practicarse sobre cortes finos de material incluido en plástico para su observación con el microscopio electrónico. En esencia se usan las mismas técnicas pero, como ocurre con todos los métodos de preparación para el MET, los procedimientos son mucho más delicados y difíciles; no obstante, también permiten lograr una resolución mucho mayor y una detección más precisa (*fig. 1.9b*).

■ MICROSCOPIA

Microscopia óptica

Un microscopio, sea simple (una sola lente) o compuesto (lentes múltiples), es un instrumento que aumenta el tamaño de una imagen y permite ver más detalles que los que sería posible visualizar a simple vista. El microscopio más sencillo es una lupa o un par de gafas o anteojos para leer.

El poder de resolución del ojo humano, o sea la distancia que debe haber entre dos objetos para que se vean separados y no parezcan uno solo (0,2 mm), está determinado por el espacio que hay entre las células fotorreceptoras contiguas de la retina. La función de un microscopio es ampliar una imagen hasta un grado en el cual la retina pueda resolver la información que de otro modo estaría por debajo de su límite de resolución. En el *cuadro 1.3* se compara la resolución del ojo humano con la de microscopios diversos.



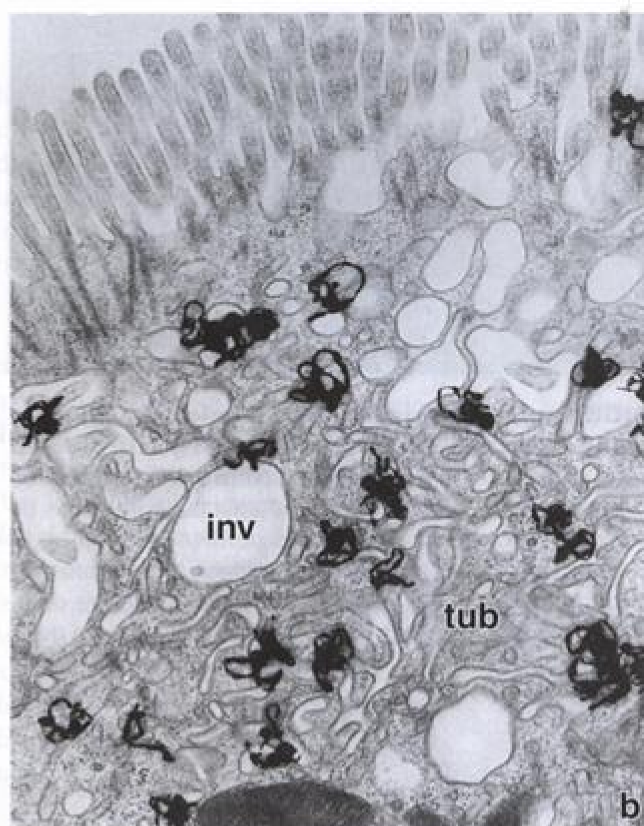


FIGURA 1.9. Ejemplos de radioautografía en microscopia óptica y electrónica. a. Microfotografía de un corte de ganglio linfático de un animal al que se le administró timidina tritiada (^{3}H). En algunas de las células se ven aglomeraciones de gránulos de plata metálica con el aspecto de pequeñas partículas negras (*flechas*). Estas células han sintetizado DNA en preparación para la división celular y han incorporado la [^{3}H]timidina en el DNA recién formado. Con el tiempo las partículas radiactivas de baja energía emitidas por la [^{3}H]timidina chocan contra los cristales de haluro de plata de una emulsión fotográfica que cubre la muestra (exposición) y crean una imagen latente (como hace la luz al incidir sobre la película de una cámara fotográfica). Durante el revelado del portaobjetos cubierto con la emulsión la imagen latente, que no es otra cosa que el haluro de plata activado, se torna visible porque la sal se reduce a plata metálica, la que aparece como gránulos negros en el examen microscópico. 1 200 ×. (El preparado original es gentileza del Dr. Ernst Kallenbach.) **b.** Radioautografía microscópica electrónica de la región apical de una célula absortiva intestinal. Para realizar este estudio se le inyectó a un animal ^{125}I unido a factor de crecimiento nervioso (NGF) y 1 hora después se extrajo la muestra de tejido, que luego se preparó de manera semejante a la que se utiliza para la microscopia óptica. El tamaño relativamente pequeño de los gránulos de plata contribuye a la localización precisa de los complejos ^{125}I-NGF. Obsérvese que los gránulos de plata se concentran en las invaginaciones apicales (*inv*) y en las siluetas tubulares endosómicas tempranas (*tub*). 32 000 ×. (La microfotografía electrónica es gentileza de la Dra. Marian R. Neutra.)

El poder de resolución es la capacidad de una lente o sistema óptico del microscopio de producir imágenes separadas de objetos que están muy cerca uno de otro

La resolución no depende sólo del sistema óptico sino también de la longitud de onda de la luz y de otros factores, como por ejemplo el espesor de la muestra, la calidad de su fijación y la intensidad con la que está teñida. Con una luz cuya longitud de onda fuera de 540 nm (véase cuadro 1.1), una luz proveniente de un filtro verde a la cual el ojo es muy sensible, y con lentes objetivo y condensadora adecuadas, la máxima resolución alcanzable sería de 0,2 μm (en la página 17 se describe el método para calcularla). Esta es la resolución teórica y, como ya se mencionó, depende de que todas las condiciones sean óptimas. *La lente ocular aumenta la imagen producida por la lente objetivo, pero no puede aumentar la resolución.*

CUADRO 1.3 Resolución del ojo en comparación con la de los microscopios

Distancia entre los puntos que se resuelven	
Ojo humano	0,2 mm
Microscopio óptico de campo claro	0,2 μm
MEB	2,5 nm
MET	
En la teoría	0,05 nm
En la práctica	1,0 nm
Microscopio de fuerza atómica	50 pm



En la investigación biológica moderna se dispone de diversos microscopios ópticos para el uso general o especializado. Sus diferencias radican principalmente en factores como la longitud de onda con que se ilumina la muestra, la alteración física de la luz que llega a la muestra o que emana de ella y los procesos analíticos específicos que puedan aplicarse a la imagen final. A continuación se presenta una breve descripción de estos instrumentos y sus aplicaciones.

El microscopio utilizado por la mayoría de los estudiantes e investigadores es el microscopio de campo claro

El microscopio de campo claro es el descendiente directo de los microscopios que se usaban en el siglo XIX y que inauguraron la primera gran era de investigación histológica. En esencia, los componentes del microscopio de campo claro (*fig. 1.10*) son los siguientes:

- ***Fuente luminosa*** para la iluminación de la muestra, por ejemplo, una lámpara en la subplatina.
- ***Lente condensadora*** para enfocar el haz de luz a la altura de la muestra.
- ***Platina*** sobre la que se coloca el portaobjetos.
- ***Lente objetivo*** para recoger la luz que ha atravesado la muestra.
- ***Lente ocular*** (o un par de lentes oculares en los microscopios binoculares, que son de uso más común) a través de la cual se puede examinar directamente la imagen formada por la lente objetivo.

Para que la muestra pueda verse con el microscopio óptico de campo claro tiene que ser lo suficientemente fina para que la luz pase a través de ella. Aunque cierta cantidad de luz es absorbida al atravesar la muestra, el sistema óptico del microscopio de campo claro no produce un grado de contraste útil en los cortes no teñidos. Por este motivo se utilizan las diversas técnicas de coloración ya comentadas.

Examen de un preparado histológico con el microscopio óptico

Los órganos son tridimensionales, mientras que los cortes histológicos tienen sólo dos dimensiones

Como se comentó en la sección sobre "Preparación del tejido", toda muestra tisular preparada para su examen con el microscopio óptico tiene que ser cortada en láminas muy finas. En consecuencia, de una muestra de tejido originalmente tridimensional se obtienen cortes bidimensionales. Uno de los mayores desafíos que

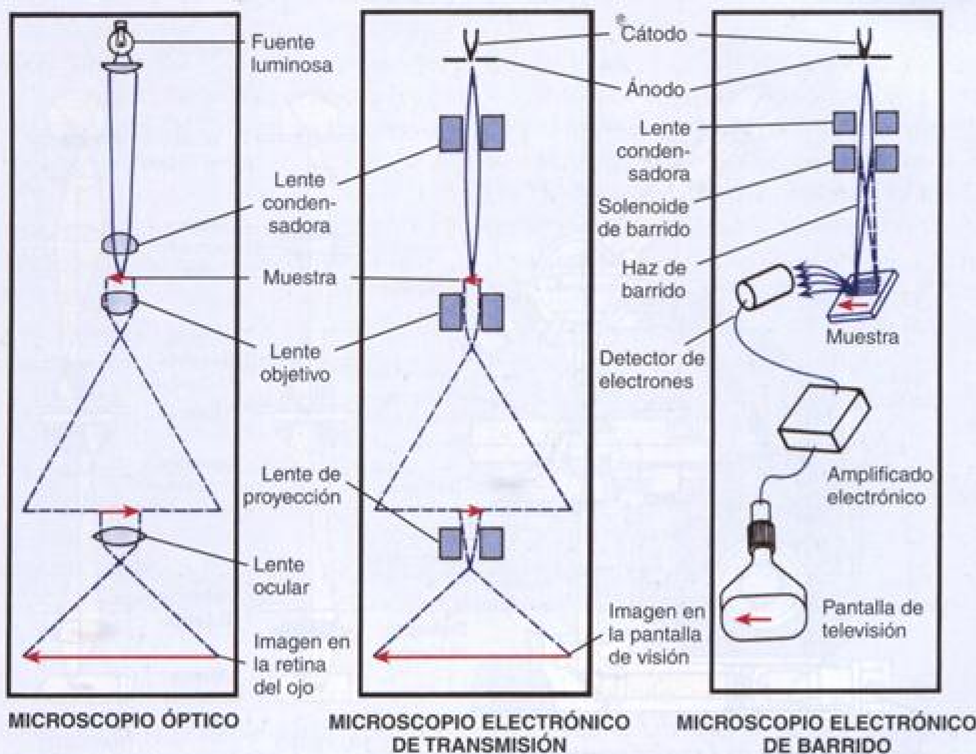


FIGURA 1.10. Diagramas comparativos de la formación de la imagen en diferentes tipos de microscopios. El microscopio óptico (*a la izquierda*) se presenta como si estuviera invertido; el microscopio electrónico de transmisión (MET) aparece *en el medio* y el microscopio electrónico de barrido (MEB) se ilustra *a la derecha*. Las *flechas rojas* representan la muestra y sus imágenes aumentadas.

Recuadro 1.4 Uso correcto del microscopio óptico

Esta breve introducción al uso correcto del microscopio óptico está dirigida a los estudiantes que usarán el microscopio para el examen de rutina de preparados histológicos. Si el comentario siguiente parece elemental sólo se debe a que con mucha frecuencia las personas que usan el microscopio no aprovechan todas sus ventajas. A pesar del equipo sofisticado disponible en la actualidad y de su uso muy difundido, en muchos casos se carece de la instrucción formal necesaria sobre cómo debe emplearse el microscopio óptico.

Los sistemas ópticos costosos y muy corregidos sólo pueden funcionar en forma óptima cuando los trayectos de los haces de iluminación y de observación están centrados y tienen un ajuste correcto. El uso de ajustes y alineamientos adecuados contribuirá sustancialmente al reconocimiento de detalles muy diminutos de la muestra y a la manifestación fidedigna de los colores para la visión directa o la microfotografía.

La ***iluminación Köhler*** es una de las claves de la buena microscopia y está incorporada al diseño de casi todos los microscopios modernos que se usan en laboratorios o para la investigación. En la figura adjunta se ilustran los dos trayectos de los rayos luminosos y todos los controles de ajuste de un microscopio moderno y esta deberá emplearse como guía al seguir las instrucciones que se dan a continuación para obtener una iluminación adecuada en el microscopio.

Los ajustes necesarios para conseguir una buena iluminación Köhler son pocos y sencillos:

- Se enfoca la muestra.
- Se cierra el diafragma de campo.
- Se enfoca el condensador moviéndolo hacia arriba o hacia abajo hasta que el contorno de su diafragma de campo aparezca bien nítido (en foco).
- Se centra el diafragma de campo con los controles de centrado de la subplatina (donde está el condensador). Luego se abre el diafragma de campo hasta que el haz luminoso cubra todo el campo observado.
- Se retira el ocular (o se usa un telescopio de centrado o un accesorio telescópico de fase, si se dispone de ellos) y se observa la pupila de salida del objetivo. Así se verá un campo circular iluminado cuyo radio será directamente proporcional a la apertura numérica del objetivo. A medida que se cierre el diafragma del condensador su contorno aparecerá dentro de este campo circular. Para la mayor parte de los preparados teñidos el diafragma del condensador deberá cerrarse hasta cubrir aproximadamente dos tercios de la apertura del objetivo. El resultado de este ajuste es la avenencia máxima entre resolución y contraste (que no es más que la diferencia de intensidades entres las regiones claras y oscuras de la muestra).

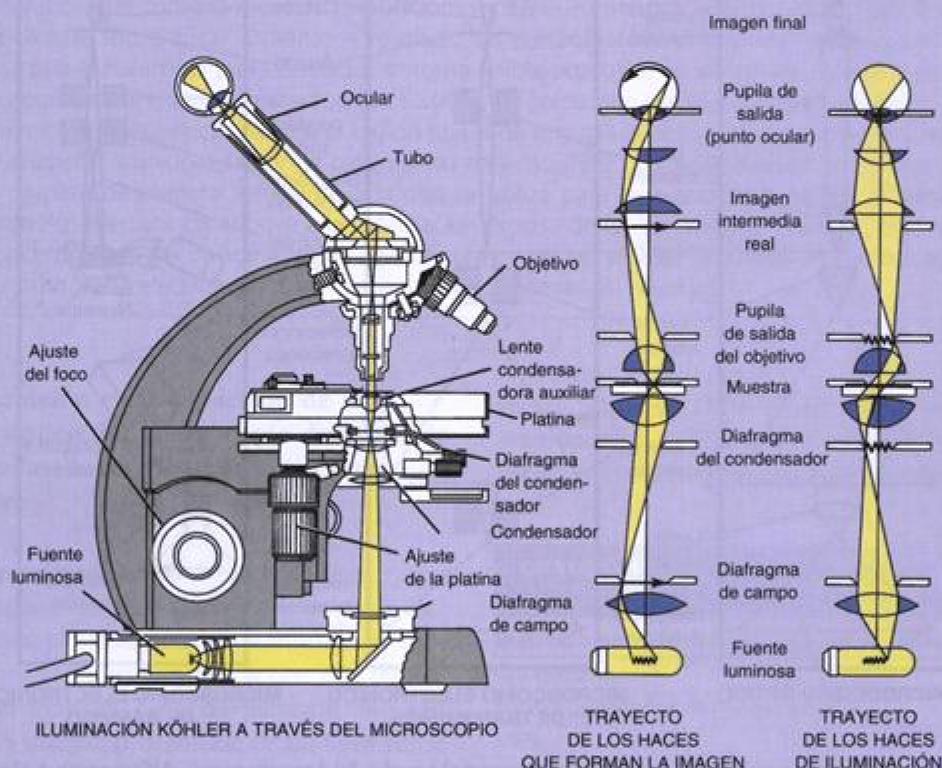


Diagrama de un microscopio óptico típico. Este dibujo muestra un corte transversal del microscopio, sus componentes funcionales y el trayecto de la luz. (Gentileza de Carl Zeiss, Inc., Thornwood, NY, EE.UU.)



Uso correcto del microscopio óptico

Si se ponen en práctica estos cinco consejos simples la imagen obtenida será la mejor que permita la óptica del microscopio. Ahora veamos por qué.

Primero, ¿por qué ajustamos el diafragma de campo para cubrir sólo el campo observado? Iluminar un campo más grande que el que el sistema óptico puede "ver" sólo conduce a reflexiones internas o a una pérdida de luz, lo cual da como resultado más "ruido" o una disminución del contraste de la imagen.

Segundo, ¿por qué se pone énfasis en el ajuste del diafragma del condensador o, en otras palabras, la apertura de iluminación? Este diafragma ejerce gran influencia sobre la resolución y el contraste con los que se pueden observar ciertos detalles de la muestra.

Para la mayoría de las aplicaciones prácticas la resolución está determinada por la ecuación

$$d = \frac{\lambda}{AN_{objetivo} + AN_{condensador}}$$

en donde

d = distancia entre los puntos del detalle resuelto (en nm),

λ = longitud de onda de la luz utilizada (verde = 540 nm),

AN = apertura numérica o seno de la mitad del ángulo limitado por los rayos más periféricos que, partiendo de un punto cualquiera del objeto, penetran en el objetivo (o condensador) y contribuyen a la formación de la imagen, multiplicado por el índice de refracción del medio interpuesto entre el objetivo (o condensador) y la muestra.

¿De qué manera la longitud de onda y la apertura numérica ejercen influencia directa sobre la resolución? Las estructuras de la muestra refractan la luz. El ángulo de refracción es directamente proporcional a la longitud de onda e inversamente proporcional al espaciado entre las estructuras. Según Ernst Abbé, un espaciado estructural dado sólo puede resolverse cuando el sistema óptico de observación (objetivo) puede ver cierta cantidad de la luz refractada producida por el espaciado. Cuanto mayor es la apertura del objetivo mayor es la cantidad de luz refractada que participa en la formación de la imagen, con lo que se resuelven detalles menores y las imágenes son más nítidas.

Sin embargo, nuestra fórmula sencilla, demuestra que la apertura del condensador es tan importante como la apertura del objetivo. Y esto es lógico si se considera el ángulo de refracción de un haz oblicuo o uno de apertura mayor. Este ángulo se mantiene esencialmente constante pero se le presenta al objetivo de manera tal que puede ser captado con facilidad.

¿Cómo afecta el contraste el ajuste de la apertura? En teoría lo más cercano a la transferencia real de contraste entre la muestra y la imagen se obtendría por la interacción (interferencia) entre los rayos no refractados y todos los refractados.

Para la transferencia de contraste entre transmisión total y absorción completa en una muestra la relación de intensidad entre la luz refractada y la no refractada tendría que ser de 1:1 para obtener una interferencia destructiva total (negro) o una interferencia constructiva total (blanco). Cuando la apertura del condensador es igual a la apertura del objetivo, la luz no refractada penetra en el objetivo con intensidad completa, pero la luz refractada sólo puede hacerlo parcialmente, lo que produce una disminución del contraste. En otras palabras, si se cierra la apertura del condensador hasta los dos tercios de la apertura del objetivo se consigue una relación de intensidad entre la luz refractada y la no refractada que se acerca a 1:1 y, en consecuencia, optimiza el contraste. Si se cierra la apertura del condensador (o se baja el condensador) y se pierde este equilibrio se producirán fenómenos de interferencia o artefactos de la imagen, como anillos de refracción o líneas alrededor de las distintas estructuras de la muestra. La mayor parte de las técnicas microscópicas empleadas para aumentar el contraste (p. ej., campo oscuro, iluminación oblicua, contraste de fase, modulación del contraste) tienen su fundamento en el mismo principio, es decir que suprimen o reducen la intensidad de la luz no refractada para mejorar un contraste intrínsecamente bajo de la muestra.

Si se siguen los pasos descritos y se mantienen limpias las lentes, la calidad y la fidelidad de las imágenes observadas sólo variarán de acuerdo con la capacidad de funcionamiento del sistema óptico.

enfrentan los estudiantes que utilizan el microscopio para estudiar la histología es la posibilidad de reconstruir mentalmente la tercera dimensión "faltante".

Por ejemplo, en la *figura 1.11a* se ilustran cortes en planos diferentes a través de una naranja. Obsérvese que cada superficie de corte (indicada por una línea de puntos) de la naranja entera exhibe tamaños y modelos estructurales diferentes según la orientación del corte. Por lo tanto, al examinar un corte dado a través de la naranja es importante ser capaz de reconstruir mentalmente la organización de la estructura y de sus partes constitutivas. En la *figura 1.11b* se muestra un ejemplo de una estructura histológica, en este caso un corpúsculo renal, según aparece en planos de cortes

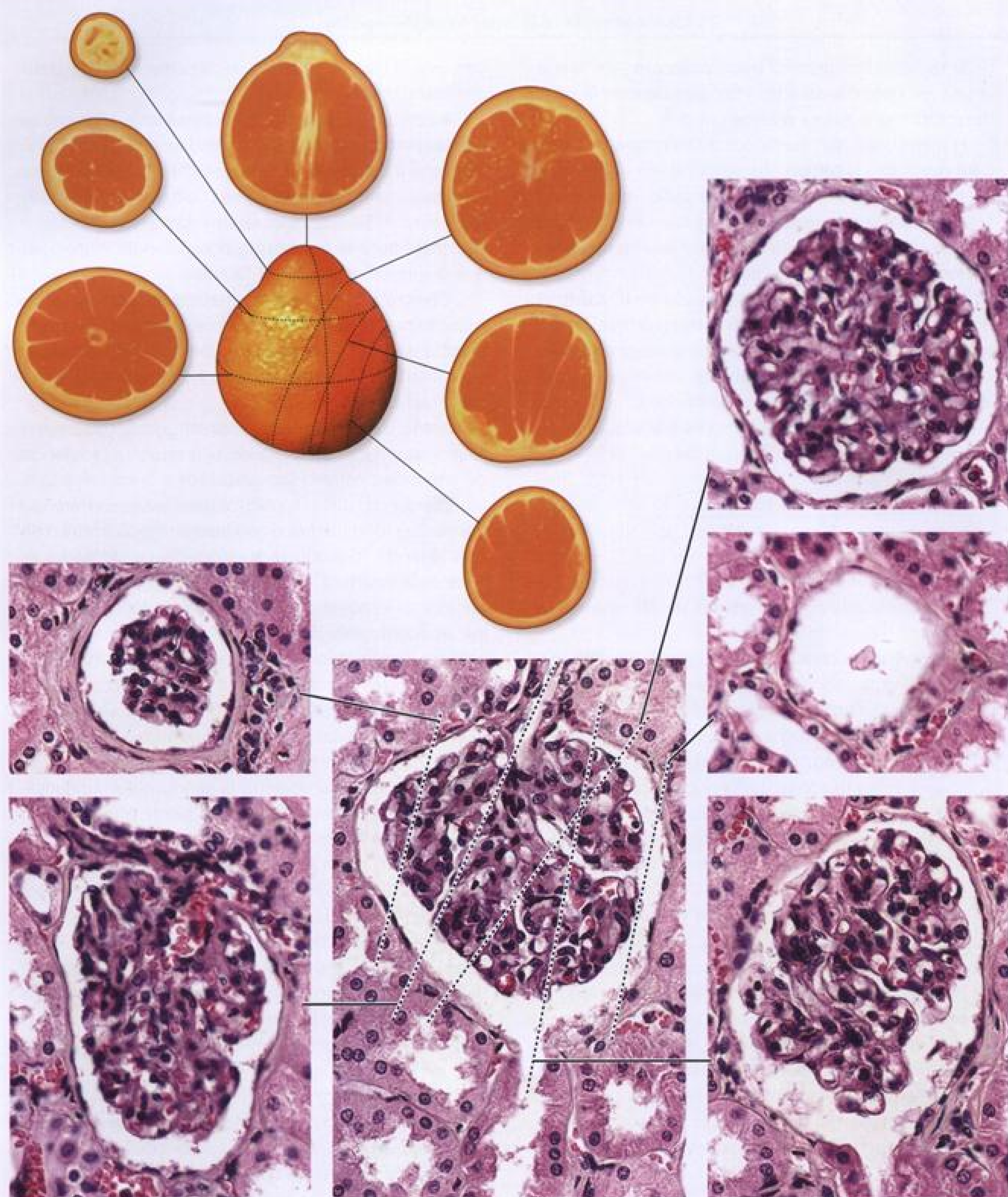


FIGURA 1.11. Ejemplo de cortes de una naranja y de un corpúsculo renal. Las líneas de puntos dibujadas sobre la naranja entera indican el plano del corte que está en relación con cada una de las superficies seccionadas. De modo similar, los cortes diferentes a través de un corpúsculo renal, que también es una estructura esferoidal, muestran diferencias en cuanto a su aspecto. El tamaño y el aspecto de la estructura interna son un reflejo del plano del corte.



diferentes. Obsérvense las grandes diferencias en cada corte del corpúsculo renal. Mediante el examen de varios de estos cortes bidimensionales es posible imaginar la configuración tridimensional de la estructura examinada.

En todas las etapas de la preparación de los tejidos pueden generarse artefactos en los preparados histológicos

Para la realización de un preparado histológico es necesario seguir una serie de pasos que comienza con la recolección de la muestra y termina con la colocación del cubreobjetos. En cada paso puede introducirse un *artefacto* (un error en el proceso de preparación). Por lo general los artefactos que aparecen en el preparado terminado están vinculados con la metodología, el equipo o los reactivos usados durante la preparación. La poca pureza de las sustancias químicas y los reactivos utilizados en el proceso (fijadores, reactivos y colorantes), las imperfecciones en la ejecución de la metodología (intervalos de fijación, deshidratación, inclusión y coloración demasiado cortos o demasiado largos o descuidos en el montaje o la colocación del cubreobjetos) o el equipo inadecuado (un micrótomo con una cuchilla desafilada) pueden producir artefactos en el preparado final. Es importante que los estudiantes adviertan que no todos los preparados de su colección son perfectos y que estén familiarizados con los artefactos más frecuentes.

Otros sistemas ópticos

Además del microscopio de campo claro, que se usa habitualmente para el examen de rutina de los preparados histológicos, en los laboratorios clínicos y de investigación se aplican otros sistemas ópticos que se describirán a continuación. Algunos se utilizan para aumentar el contraste sin necesidad de teñir (como el microscopio de contraste de fase); otros están diseñados para ver las estructuras mediante el uso de técnicas especiales como la inmunofluorescencia (microscopios de fluorescencia y confocal).

El microscopio de contraste de fase permite el examen de células y tejidos no teñidos y es de especial utilidad para estudiar células vivas

El microscopio de contraste de fase aprovecha las pequeñas diferencias en el índice de refracción que hay en diferentes partes de una muestra de células o tejidos. La luz que atraviesa regiones de índice de refracción mayor (regiones más densas) se refracta y queda fuera de fase con respecto al haz luminoso principal. El microscopio de contraste de fase añade otras longitudes de onda cuya salida de fase se ha inducido mediante una serie de anillos ópticos en las lentes condensadora y objetivo, con lo que en esencia se cancela la amplitud de la porción del haz refractada inicialmente y se produce contraste en la imagen. Las partes oscuras de la imagen corresponden a las regiones densas de la muestra mientras que las partes claras corresponden a regiones menos densas. Por lo tanto, el microscopio de contraste de fase sirve para examinar células y tejidos vivos, como los de cultivo, y también se usa mucho para estudiar cortes semifinos no teñidos (de alrededor de 0,5 μm) de material incluido en plástico.

Dos modificaciones del microscopio de contraste de fase son el ***microscopio de interferencia***, que también permite cuantificar masa hística, y el ***microscopio de interferencia diferencial*** (con óptica de Nomarski), que es de especial utilidad para evaluar las propiedades de la superficie de las células y otras muestras biológicas.

En la microscopia de campo oscuro la lente objetivo no capta luz directa proveniente de la fuente luminosa

En el *microscopio de campo oscuro* sólo los rayos de luz refractados por las estructuras de la muestra penetran en el objetivo. Para lograr esto el microscopio está provisto de un condensador especial que ilumina el preparado con mucha intensidad y en forma muy oblicua. Así, el campo se ve oscuro y sobre él se destacan pequeñas partículas de la muestra que reflejan parte de la luz y aparecen brillantes.

El efecto es similar al que producen las partículas de polvo en el haz luminoso de un proyector de diapositivas cuando la habitación está oscura. La luz reflejada por las partículas de polvo alcanza la retina del ojo y eso permite verlas como puntos brillantes.

La resolución del microscopio de campo oscuro no puede ser mejor que la del microscopio de campo claro, dado que ambos usan luz de la misma longitud de onda. No obstante, como consecuencia del mayor contraste obtenido, en las imágenes de campo oscuro pueden detectarse partículas más pequeñas.

En la investigación este microscopio se utiliza para examinar preparados radioautográficos, en los cuales los gránulos de plata revelados aparecen blancos sobre un fondo oscuro. En cambio, en la práctica clínica es útil para la detección de cristales (p. ej., de oxalato o ácido úrico) en la orina, y para la identificación de espiroquetas, en particular *Treponema pallidum*, el microorganismo causante de la sífilis, una enfermedad de transmisión sexual.

El microscopio de fluorescencia aprovecha la capacidad de ciertas moléculas de fluorescer bajo la luz ultravioleta

Una molécula que fluorece emite luz de longitudes de onda dentro del espectro visible cuando es expuesta a una fuente de luz ultravioleta (UV). El ***microscopio de fluorescencia*** se utiliza para la detección de moléculas con fluorescencia natural (autofluorescencia), como

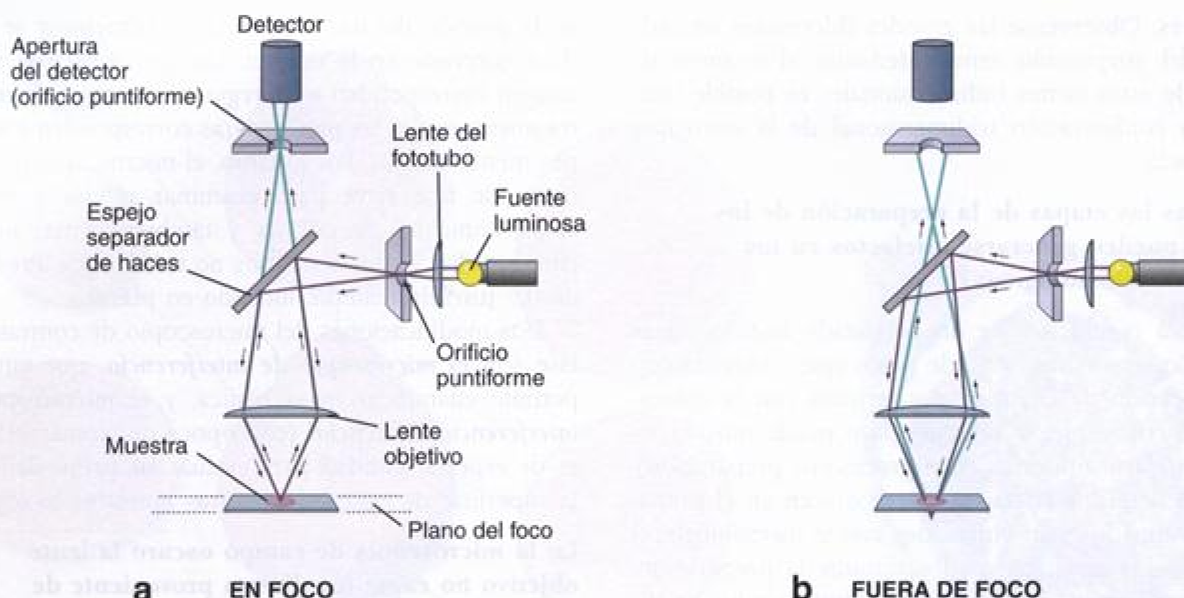


FIGURA 1.12. Diagrama de la luz emitida "en foco" y "fuera de foco" en el microscopio confocal. a. Este diagrama muestra el trayecto del haz láser y de la luz emitida cuando la estructura formadora de imágenes está directamente en el foco de la lente. La pantalla con un orificio puntiforme al otro lado del sistema óptico del microscopio confocal permite que la luz de la estructura en foco atraviese el orificio. Luego programas informáticos traducen la luz en una imagen. Dado que el punto focal de la lente objetivo del microscopio forma una imagen nítida a la altura en la que está el orificio puntiforme, estos dos puntos reciben el nombre de puntos confocales. **b.** Este diagrama muestra el trayecto del haz láser y de la luz emitida, que está fuera de foco en relación con el orificio puntiforme. En consecuencia, la luz de la muestra bloqueada por el orificio nunca se detecta.

la vitamina A y algunos neurotransmisores. Sin embargo, dado que las moléculas autofluorescentes no son muchas, la aplicación principal de este microscopio consiste en estudiar la fluorescencia secundaria, como cuando se quieren detectar antígenos o anticuerpos en las técnicas de inmunocitoquímica (véase fig. 1.7). Las moléculas fluorescentes específicas también pueden inyectarse en un animal o directamente en las células y luego usarse como marcadores. Estos métodos han resultado útiles en el estudio de las uniones intercelulares (del tipo de los nexos), en la investigación del trayecto de las fibras nerviosas en neurobiología y en la detección de marcadores fluorescentes del crecimiento de los tejidos mineralizados.

Entre la fuente luminosa UV y la muestra se colocan varios filtros para producir luz monocromática (de una sola longitud de onda) o casi monocromática (longitud de onda de banda estrecha). Un segundo conjunto de filtros colocados entre la muestra y el objetivo permite que sólo la estrecha banda de longitud de onda de la fluorescencia llegue al ojo, a una emulsión fotográfica o a otro procesador analítico.

El microscopio confocal de barrido combina componentes de un microcopio óptico de campo claro con un sistema de barrido para disecar ópticamente una muestra

El *microscopio confocal de barrido* permite la visualización de una muestra biológica en tres dimensiones. Las dos lentes del microscopio confocal (objetivo y fototubo) están alineadas en forma perfecta para enfocar la luz proveniente del punto focal de una lente en el punto focal de la otra lente. La diferencia principal entre un microscopio convencional y uno confocal es la adición de una apertura de detector (orificio puntiforme) que está en ***con***junción con el punto ***focal*** de la lente; por lo tanto es ***confocal***. Este orificio de posición precisa sólo permite que pase la luz "en foco" hacia el interior del dispositivo fotomultiplicador (detector), mientras que la luz "fuera de foco" tiene bloqueado el paso hacia el detector (*fig. 1.12*). Este sistema tiene la capacidad de obtener una resolución (0,2 a 0,5 μm) y una claridad excepcionales de un corte fino de una muestra biológica simplemente por el rechazo de la luz fuera de foco. El sistema de iluminación láser que utiliza es fuertemente convergente y en consecuencia produce una luz excitadora de gran intensidad en la forma de un punto de barrido muy superficial. Un sistema de espejos mueve el haz láser sobre la muestra de manera que se ilumine un solo punto a la vez (*fig. 1.13*). Se exploran muchos puntos individuales en el mismo plano focal y un programa informático reconstruye la imagen a partir de los datos registrados durante la exploración. En este aspecto, la microscopia confocal se parece a la tomografía computarizada (TC).

Por otra parte, al usar sólo la profundidad escasa de

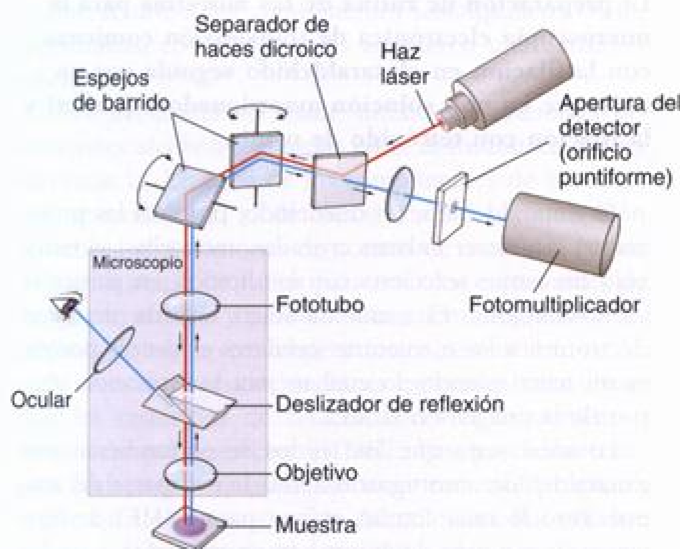


FIGURA 1.13. Estructura del microscopio confocal y diagrama del trayecto de los rayos. La fuente luminosa del microscopio confocal es un generador láser. El haz láser (línea roja) que se dirige hacia la muestra de tejido atraviesa un separador de haces dicroico y luego pasa por dos espejos de barrido móviles; estos espejos barren el haz láser por la muestra en las coordenadas *x* e *y*. Por último, el haz láser entra en el microscopio y atraviesa su sistema óptico para iluminar la muestra de tejido que se desea examinar. La luz emitida por la muestra de tejido iluminada (línea azul) retorna por el sistema óptico del microscopio, pasa por ambos espejos de barrido, atraviesa el separador de haces y se enfoca en el orificio puntiforme. La luz que atraviesa este orificio es captada y registrada por el dispositivo detector conectado a un ordenador que forma la imagen, un pixel a la vez.

la imagen en foco es posible crear imágenes múltiples de distintas profundidades de la muestra. Por ejemplo, literalmente se puede así disecar capa por capa todo el espesor de la muestra. También es posible utilizar el ordenador para realizar reconstrucciones tridimensionales de una serie de estas imágenes. Dado que cada imagen individual de profundidades específicas dentro de la muestra es muy nítida, la imagen tridimensional resultante tiene iguales características de nitidez. Además, una vez que el ordenador ha armado cada una de las imágenes de los cortes, la reconstrucción tridimensional puede rotarse y verse desde cualquier ángulo que se desee (véase fig. 1.5).

El micrococopio de luz ultravioleta utiliza lentes de cuarzo con una fuente de luz ultravioleta

En el *microscopio de luz ultravioleta* (*UV*) la imagen depende de la absorción de la luz UV por las moléculas de la muestra. La fuente UV tiene una longitud de onda aproximada de 200 nm, por lo que este microscopio puede alcanzar una resolución de 0,1 μm. En principio la microscopia UV tiene un funcionamiento semejante al de un espectrofotómetro, pero los resultados se registran en una placa fotográfica. La muestra no puede inspeccionarse en forma directa a través del ocular porque la luz UV no es visible y lesiona el ojo.

La microscopia de luz UV es útil para detectar ácidos nucleicos, en especial las purinas y las pirimidinas que son las bases nitrogenadas de los nucleótidos. También es útil para detectar las proteínas que contienen ciertos aminoácidos. Con una iluminación con longitudes de onda específicas habitualmente se realizan procedimientos espectrofotométricos a través del microscopio UV para determinar la cantidad de DNA y RNA en células individuales. Como se describió en la página 8, este método se utiliza en la práctica clínica para evaluar el grado de ploidía (múltiplos de la cantidad normal de DNA) en cortes de tumores.

El microscopio de polarización tiene su fundamento en el hecho de que las moléculas o los conjuntos de moléculas muy bien ordenadas pueden rotar el ángulo del plano en que vibra la luz polarizada

El *microscopio de polarización* o *de luz polarizada* es una simple modificación del microscopio óptico de campo claro en la que se coloca un filtro de polarización llamado ***polarizador***, entre la fuente luminosa y la muestra y se instala un segundo filtro, llamado el ***analizador***, entre la lente objetivo y el observador.

Tanto el polarizador como el analizador pueden rotarse; la diferencia entre sus ángulos de rotación se utiliza para determinar el grado en el que una estructura afecta el haz de luz polarizada. La capacidad de los cristales o las sustancias paracristalinas de rotar el plano de la luz polarizada recibe el nombre de ***birrefringencia*** (refracción doble). El músculo estriado y las inclusiones cristaloides en las células intersticiales (de Leydig) del testículo, entre otras estructuras comunes, exhiben birrefringencia.

Microscopia electrónica

Hay dos tipos de microscopios electrónicos que proporcionan datos morfológicos y analíticos de células y tejidos: el ***microscopio electrónico de transmisión*** (*MET*) y el ***microscopio electrónico de barrido*** (*MEB*). El adelanto principal de la microscopia electrónica respecto de la microscopia óptica es que la longitud de onda del haz de electrones es unas 2 000 veces menor que la del haz de luz, con lo que aumenta la resolución por un factor de 10^3.

El MET utiliza la interacción de un haz de electrones con la muestra para producir una imagen

En principio la "óptica" del MET es similar a la del microscopio óptico (véase fig. 1.10), excepto que el MET utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz. El principio del microscopio es el siguiente:

- Una *fuente*, como es un filamento de tungsteno calentado, emite electrones (*cátodo*).
- Los electrones son atraídos hacia un *ánodo*.
- Una diferencia eléctrica entre el cátodo y el ánodo imparte un voltaje de aceleración de entre 20 000 y 200 000 voltios a los electrones, con lo que se genera un haz.
- Este haz de electrones atraviesa luego una serie de *lentes electromagnéticas* que cumplen la misma función que las lentes de cristal de un microscopio óptico.

La *lente condensadora* da forma al haz de electrones que alcanza el plano de la muestra y cambia su diámetro. Entonces el haz que ha atravesado la muestra es enfocado y aumentado por una *lente objetivo* para después volver a ser aumentado por una *lente proyectora* o más de ellas. La imagen final se mira en una *pantalla* fosforescente. Las partes de la muestra que han sido atravesadas por los electrones aparecen claras; las partes que han absorbido y dispersado los electrones a causa de su densidad inherente o de la adición de metales pesados durante la preparación aparecen oscuras. Por arriba o por debajo de la pantalla visora se puede colocar una placa fotográfica o un detector de vídeo para registrar la imagen de la pantalla de modo permanente.

La preparación de las muestras para la microscopia electrónica de transmisión es similar a la de la microscopia óptica excepto por la necesidad de métodos más refinados

Los principios utilizados en la preparación de los cortes para su examen con el MET son esencialmente los mismos que los que se emplean para la microscopia óptica con la restricción de que en cada paso se debe trabajar con muestras 3 a 4 veces más pequeñas o más delgadas que las habituales para la microscopia óptica. El MET, cuyo haz de electrones tiene una longitud de onda de alrededor de 0,1 nm, posee una resolución teórica de 0,05 nm.

Dada la excepcional resolución del MET, la calidad de la fijación, es decir el grado de conservación de la estructura subcelular, tiene que ser la mejor que se pueda conseguir.

La preparación de rutina de las muestras para la microscopia electrónica de transmisión comienza con la fijación en glutaraldehído seguida por un enjuague en una solución amortiguadora (buffer) y la fijación con tetróxido de osmio

El glutaraldehído, un dialdehído, preserva las proteínas al establecer enlaces cruzados entre ellas; el tetróxido de osmio reacciona con los lípidos, en particular los fosfolípidos. El osmio también imparte densidad electrónica a las estructuras celulares e hísticas porque es un metal pesado, lo cual mejora la formación ulterior de la imagen en el MET.

Lo ideal sería que los tejidos se perfundieran con glutaraldehído amortiguado antes de extirparse del animal. Pero lo más común es que para el MET se fijen piezas de no más de 1 mm^3 (muy pequeñas si se las compara con las piezas para el microscopio óptico, que pueden medirse en centímetros). El proceso de deshidratación es el mismo que para la microscopia óptica y el tejido se infiltra con una resina monomérica, en general una resina epoxi, que luego se polimeriza.

El tejido incluido en plástico se corta en micrótomos de diseño especial que poseen cuchillas de diamante

Dado el poder de penetración limitado de los electrones, el espesor de los cortes para la MET de rutina oscila entre 50 nm y no más de 150 nm. Además, como los abrasivos utilizados para afilar las cuchillas de acero dejan rayas inaceptables en los cortes para el MET, en lugar de estas se usan cuchillas de diamante con un afilado casi perfecto. Los cortes obtenidos con la cuchilla de diamante son demasiado finos como para manipularlos; se los hace flotar desde el borde de la cuchilla hacia la superficie de una cubeta llena de líquido y se los recoge sobre rejillas de cobre revestido en plástico. Las rejillas o grillas poseen 50 a 400 orificios por pulgada o ranuras especiales para ver cortes seriados. El haz de electrones atraviesa primero los orificios de la rejilla de cobre y después la muestra y luego la imagen se enfoca en la pantalla visora o en película fotográfica.

La tinción de rutina de los cortes para la microscopia electrónica de transmisión es necesaria para aumentar el contraste inherente de manera que los detalles de la estructura celular sean fáciles de ver y fotografiar

En general los cortes para la MET se tiñen mediante la adición a la muestra de materiales de gran densidad, como los iones de metales pesados. Los iones de metales pesados pueden unirse a los tejidos durante la fijación o la deshidratación o por la inmersión de los cortes, una vez realizados, en soluciones de estos iones. El tetróxido de osmio, usado de rutina como



fijador, se une a los componentes fosfolipídicos de las membranas, con lo que estas adquieren una densidad adicional.

Con frecuencia se añade nitrato de uranilo a las soluciones alcohólicas usadas en la deshidratación para aumentar la densidad de los componentes de las uniones intercelulares y de otros sitios. La inmersión secuencial en soluciones de acetato de uranilo y citrato de plomo se usa de rutina para teñir los cortes antes de verlos con el MET y para obtener microfotografías electrónicas de mayor contraste y mejor resolución.

A veces se necesitan tinciones especiales para visualizar los resultados de las reacciones histoquímicas o inmunocitoquímicas con el MET. Los procedimientos para fosfatasas y esterasas se usan con este propósito (véase fig. 1.4). La sustitución del colorante fluorescente que ha sido conjugado con un anticuerpo por un compuesto con un metal pesado ha permitido la adaptación de las técnicas inmunocitoquímicas a la MET. De un modo similar, las técnicas de radioautografía de rutina se han ajustado para su uso con el MET (véase fig. 1.9b). Estos métodos han sido particularmente útiles para determinar las fuentes celulares y las vías intracelulares de ciertos productos de secreción, la distribución sobre la superficie celular de receptores específicos y la ubicación intracelular de sustratos y fármacos ingeridos.

La criofractura es una técnica especial de preparación de las muestras para microscopia electrónica de transmisión, de importancia especial en el estudio de las membranas

El tejido que se va a examinar puede ser fijado o no; si lo ha fijado se elimina el fijador de la muestra antes de proseguir. Se deja que un crioprotector (p. ej., glicerol) infiltre el tejido y luego se lo congela rápidamente a unos −160° C. La formación de cristales de hielo se evita mediante el uso de los crioprotectores, la congelación rápida y el empleo de muestras diminutas. El tejido congelado se coloca en el aparato de criofractura, que posee una cámara de vacío, y se percute con el borde de una cuchilla o navaja.

El plano de fractura pasa preferencialmente a través de la parte hidrófoba de la membrana plasmática, de manera que queda expuesto su interior

La fractura resultante de la membrana plasmática produce dos superficies nuevas. La superficie de la membrana que atrás tiene el espacio extracelular se llama ***cara E***; la cara que tiene atrás el protoplasma (citoplasma) se llama ***cara P***. Luego la muestra se cubre típicamente con una capa de platino evaporado para crear una réplica de la superficie de fractura. El tejido se elimina y la réplica de la superficie, no el tejido mismo, se coloca sobre la rejilla para su estudio con el MET. En estas réplicas pueden verse detalles de la organización molecular (véase fig. 2.5, p. 34).

En la microscopia electrónica de barrido el haz de electrones no atraviesa la muestra sino que explora ("barre") su superficie

En muchos aspectos el MEB se parece más a un tubo de televisor que al MET. Para el examen de la mayoría de los tejidos la muestra se fija, se deshidrata por desecación de punto crítico, se cubre con una película de oro-carbono evaporados, se monta en un soporte de aluminio y se coloca en la cámara para muestras del MEB. En el caso de los tejidos mineralizados es posible eliminar todas las partes blandas con un removedor y estudiar los detalles estructurales del mineral.

El barrido se consigue con el mismo tipo de exploración que hace recorrer el haz electrónico sobre la superficie de un tubo de televisión. Los electrones reflejados por la superficie (***electrones retrodispersados***) y los electrones que son expulsados desde la superficie (***electrones secundarios***) son recogidos por un detector o más y reprocesados para formar una imagen de tipo tridimensional en un TRC (tubo de rayos catódicos) de alta resolución.

Luego se pueden tomar fotografías del TRC para registrar los datos o la imagen puede grabarse en cinta de vídeo. Se pueden usar otros detectores para medir los rayos X emitidos desde la superficie, la catodoluminiscencia de moléculas en el tejido debajo de la superficie y los electrones Auger emitidos en la superficie.

El microscopio electrónico de transmisión-barrido combina características del MET y del MEB para permitir el microanálisis de rayos X por sonda electrónica

La configuración del MEB puede usarse para producir una imagen de transmisión si se inserta un por-

Recuadro 1.5 Consideraciones funcionales: desarrollo de la microscopia electrónica

Los principios electrónicos tanto del MET como del MEB son semejantes a los de un tubo de rayos catódicos (TRC), como por ejemplo el que se usa en los televisores y en los monitores las computadoras. En efecto, los primeros microscopios electrónicos, construidos a principios de la década de 1930, fueron creados en forma independiente en varios países por científicos e ingenieros que trabajaban en el desarrollo de la televisión. Aunque en la década de 1930 el microscopio electrónico permitió estudiar algunos virus y otros materiales paracristalinos desecados, recién en la década de 1950, se desarrollaron métodos de fijación, inclusión y corte adecuados que permitieron aplicar el MET como elemento de rutina en la investigación biológica.

las a lo largo del eje x y repite la exploración con intervalos breves a lo largo del eje y. La púa fina está montada en el extremo de un soporte muy flexible para que desvíe el soporte conforme encuentra la "fuerza atómica" en la superficie de la muestra (*fig. 1.14*). La superficie superior del soporte es reflectora y un haz láser se dirige desde allí hacia un diodo. Esta distribución actúa como una "palanca óptica" porque las desviaciones muy pequeñas del soporte se magnifican mucho en el diodo. El MFA puede funcionar con la púa del soporte tocando la muestra (modo de contacto) o la púa puede dar golpecitos a través de la superficie (modo de percusión) como el bastón de un ciego (fig. 1.14, detalles).

Conforme la púa sube o baja en el eje z mientras atraviesa la muestra, los movimientos se registran en el diodo como movimientos del haz láser reflejado. Un dispositivo piezoeléctrico situado debajo de la muestra se activa en un circuito de retrocontrol sensible con el diodo para subir o bajar la muestra de modo que el haz láser se centre en el diodo. Conforme la púa se hunde en una depresión el dispositivo piezoeléctrico eleva la muestra para compensar y cuando la púa se eleva sobre una eminencia el dispositivo compensa bajando la muestra. La corriente hacia el dispositivo piezoeléctrico se interpreta como el eje z, que junto con los ejes x e y presenta la topografía de la muestra con una resolución molecular y, a veces, atómica (*fig. 1.15*).

Una ventaja importante del MFA para el examen de las muestras biológicas es que a diferencia de lo que sucede con los instrumentos ópticos de alta resolución (p. ej., MET o MEB), la muestra no tiene que estar en el vacío, incluso puede estar en el agua. Por lo tanto, es posible obtener imágenes de células vivas y de su medio circundante.



FIGURA 1.15. Imagen de microscopio de fuerza atómica de una molécula de DNA individual. Esta imagen se obtuvo en el modo de contacto, en el cual la púa exploradora sube y baja desplazada por las anfractuosidades del "terreno" conforme se mueve hacia adelante y hacia atrás sobre la superficie de la muestra. La muestra está colocada sobre una superficie de mica ultralisa. Una molécula individual de DNA produce una eminencia suficiente para ser detectada con facilidad. Los engrosamientos a lo largo de la molécula de DNA son causados por las proteínas unidas a ella y estos engrosamientos producen un movimiento aun mayor de la púa exploradora. El campo de exploración mide 540 nm por 540 nm. La longitud de la molécula de DNA oscila entre 0 y 40 nm. 185 000 ×. (Gentileza de la Dra. Gabriela Bagordo, JPK Instruments AG Berlín, Alemania.)

2

El citoplasma celular

■ GENERALIDADES DE LA CÉLULA Y EL CITOPLASMA

Las células son las unidades estructurales y funcionales básicas de todos los organismos multicelulares

Los procesos que normalmente asociamos con las actividades diarias de los organismos, como protección, ingestión, digestión, absorción de metabolitos, eliminación de desechos, movimiento, reproducción e incluso la muerte, son reflejos de procesos similares que ocurren dentro de cada una de los miles de millones de células que forman el cuerpo humano. En gran medida las células de diferentes tipos utilizan mecanismos semejantes para sintetizar proteínas, transformar energía e incorporar sustancias esenciales en la célula; además, usan las mismas clases de moléculas para poder contraerse y duplican su material genético de la misma manera.

Las funciones específicas se identifican con estructuras y regiones específicas de la célula

Algunas células desarrollan una de estas funciones (o más de una) con un grado tal de especialización que se identifican por la función y las estructuras celulares

relacionadas con ella. Por ejemplo, aunque todas las células contienen proteínas filamentosas contráctiles, algunas, como las ***células musculares***, poseen grandes cantidades de estas proteínas en una organización específica. Esto les permite realizar su función especializada de contracción tanto a nivel celular como hístico. La actividad o función especializada de una célula no es sólo el reflejo de la presencia de una cantidad mayor del componente estructural específico que efectúa la actividad sino también de la forma de la célula, su organización con respecto a otras células similares y sus productos (*fig. 2.1*).

Las células están divididas en dos compartimientos principales: el citoplasma y el núcleo

En general el ***citoplasma*** es la parte de la célula que está ubicada fuera del *núcleo*. El citoplasma contiene ***orgánulos*** ("órganos pequeños") e inclusiones en un gel acuoso llamado ***matriz citoplasmática***. La matriz está compuesta por una gran variedad de solutos (incluidos los iones inorgánicos como Na^+, K^+ y Ca^{2+}) y moléculas orgánicas como los metabolitos intermedios, los carbohidratos, los lípidos, las proteínas y los ácidos ribonucleicos (RNA). La célula controla la concentración de los solutos en la matriz, lo cual tiene un efecto sobre el ritmo de la actividad metabólica dentro del compartimiento citoplasmático. El núcleo es el orgánulo más grande de la célula y contiene el genoma junto con las enzimas necesarias para la duplicación del DNA y su transcripción en RNA. El citoplasma y el núcleo tienen funciones distintas pero actúan en conjunto para mantener la viabilidad celular. La estructura y la función del núcleo se describen en el capítulo 3.

Los orgánulos se clasifican en membranosos (limitados por membrana) y no membranosos

Los orgánulos comprenden los sistemas membranosos de la célula y los compartimientos limitados por membrana en los que se cumplen las funciones metabólicas, sintéticas, consumidoras de energía y generadoras de energía de la célula además de componentes estructurales no membranosos. Todas las células tienen el mismo conjunto básico de orgánulos intracelulares que pueden clasificarse en dos grupos: 1) ***orgánulos membranosos*** con membranas plasmáticas que separan el medio interno del orgánulo del citoplasma circundante y 2) ***orgánulos no membranosos*** que carecen de membrana plasmática.

Las membranas de los orgánulos membranosos adoptan en el citoplasma formas vesiculares, tubulares o de otro tipo que pueden estar enrolladas (como en el caso del retículo endoplasmático de superficie lisa [REL]) o replegadas (como en el caso de la membrana mitocondrial interna). Estas configuraciones de la mem-

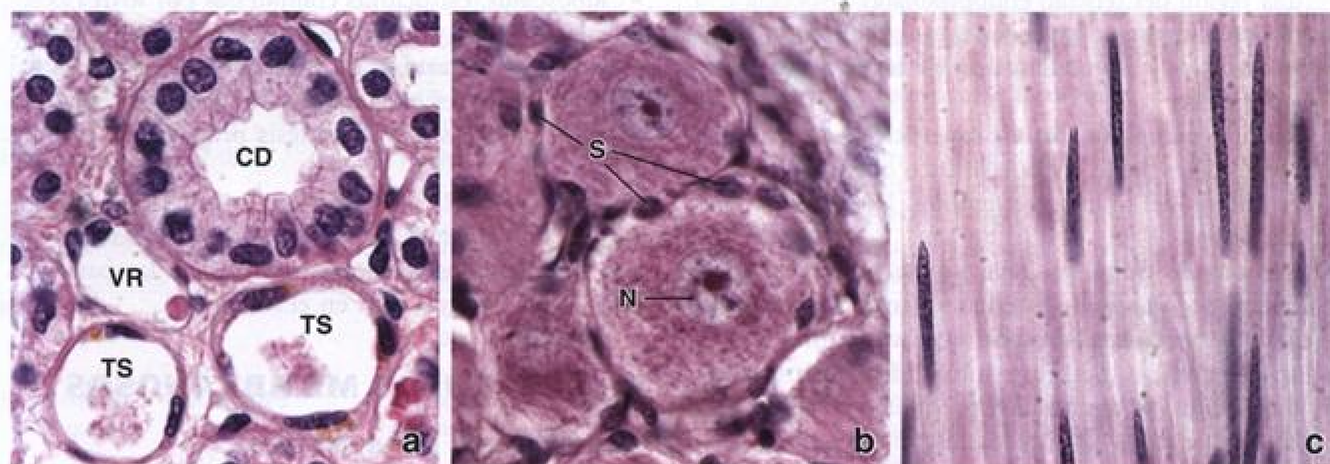


FIGURA 2.1. Características histológicas de tipos celulares diferentes. Estas tres microfotografías muestran distintos tipos de células en tres órganos diferentes del cuerpo. Las características distintivas son tamaño, forma, orientación y contenido citoplasmático y están relacionadas con la función o las actividades especializadas de cada célula. **a.** Células epiteliales en el riñón. Obsérvese que las células epiteliales tienen varias formas: células cilíndricas con límites bien definidos en el tubo colector (*CD*), células planas en el segmento delgado (*TS*) de la nefrona y células aun más aplanadas revistiendo los vasos sanguíneos, que en este caso son los vasos rectos del riñón (*VR*). 380 ×. **b.** Células de un ganglio raquídeo. Nótese el gran tamaño de estos cuerpos neuronales y los voluminosos núcleos (*N*) pálidos (eucromáticos) con nucléolos visibles. Cada célula ganglionar está rodeada por células satélite aplanadas (*S*). El tamaño de la célula ganglionar y la presencia de un núcleo eucromático, un nucléolo prominente y corpúsculos de Nissl (retículo endoplasmático rugoso [RER] visible en la forma de una granulación más oscura en el citoplasma) reflejan la gran actividad sintética necesaria para mantener las larguísimas prolongaciones (axones) que poseen. 380 ×. **c.** Células musculares lisas del intestino delgado. Obsérvese que estas células son típicamente alargadas y de forma ahusada (fusiformes) y que se ordenan en una disposición paralela. Los núcleos también son alargados para adaptarse a la forma general de la célula. 380 ×.

brana aumentan mucho la extensión de la superficie sobre la cual ocurren las reacciones bioquímicas y fisiológicas esenciales. Los espacios encerrados por las membranas de los orgánulos constituyen los ***microcompartimientos intracelulares*** en los que se segregan o concentran sustratos, productos y otras sustancias. Además, cada tipo de orgánulo contiene un conjunto de proteínas exclusivas; en los orgánulos membranosos estas proteínas se hallan incorporadas en la membrana o secuestradas en la luz. Por ejemplo, las enzimas de los lisosomas están separadas de la matriz citoplasmática por una membrana específica resistente a ellas porque su actividad hidrolítica sería perjudicial para la célula. En los orgánulos no membranosos las proteínas exclusivas suelen autoensamblarse en los polímeros que forman los elementos estructurales del citoesqueleto.

Además de orgánulos el citoplasma contiene ***inclusiones***, materiales que no suelen estar rodeados por membrana biológica. Las inclusiones consisten en elementos tan diversos como cristales, gránulos de pigmento, lípidos, glucógeno y productos de desecho almacenados (para más detalles véase p. 76).

Entre los orgánulos membranosos figuran los siguientes:

- ***Membrana plasmática*** (o celular), una bicapa lipídica que forma el límite de la célula y los límites de muchos orgánulos intracelulares.
- ***Retículo endoplasmático de superficie rugosa*** (***RER***), una región del retículo endoplasmático asociada con ribosotas que es el sitio donde se producen la síntesis proteica y la modificación de las proteínas neosintetizadas.
- ***Retículo endoplasmático de superficie lisa*** (***REL***), una región del retículo endoplasmático que interviene en la síntesis de lípidos y esteroides. No se asocia con ribosomas.
- ***Aparato de Golgi***, un orgánulo membranoso compuesto por múltiples cisternas aplanadas que se ocupan de modificar, clasificar y envasar proteínas y lípidos para su transporte intracelular o extracelular.
- ***Endosomas***, compartimientos limitados por membrana que participan en los mecanismos de endocitosis. Su función principal es clasificar las proteínas que les son enviadas mediante las vesículas endocíticas y redirigirlas hacia los diferentes compartimientos celulares que serán sus destinos finales.
- ***Lisosomas***, orgánulos pequeños que contienen enzimas digestivas; sus derivados son los ***fagosomas***, los ***fagolisosomas***, los ***autofagosomas*** y los ***autofagolisosomas***.
- ***Vesículas de transporte***, que incluyen las ***vesículas pinocíticas***, las ***vesículas endocíticas*** y las ***vesículas con cubierta***. Estas vesículas intervienen tanto en la endocitosis como en la exocitosis y varían en cuanto a su forma y al material que transportan.
- ***Mitocondrias***, orgánulos que proveen la mayor parte de la energía a la célula al producir adenosíntrifosfato (ATP) en el proceso denominado fosforilación oxidativa.
- ***Peroxisomas***, orgánulos pequeños que participan en la producción y la degradación de H_2O_2 y en la degradación de los ácidos grasos.

Los que siguen son orgánulos no membranosos:

- ***Microtúbulos***, que en conjunto con los microfilamentos (actina) y los filamentos intermedios forman el ***citoesqueleto***. Los microtúbulos se alargan (por adición de dímeros de tubulina) y se acortan (por extracción de dímeros de tubulina) continuamente, una propiedad conocida como ***inestabilidad dinámica***.
- ***Filamentos***, que también son parte del citoesqueleto. En general los filamentos pueden clasificarse en dos grupos: ***microfilamentos*** (o filamentos de actina), que son cadenas flexibles de moléculas de actina globular, y ***filamentos intermedios***, que son resistentes y están formados por diversas proteínas. Ambos proveen resistencia a la tracción para soportar tensiones y confieren solidez para hacer frente a las fuerzas de cizallamiento.
- ***Centríolos***, par de estructuras cilíndricas cortas que se ubican en el ***centro organizador de microtúbulos*** (***MTOC***) o ***centrosoma***. De los centríolos derivan los cuerpos basales de los cilios.
- ***Ribosomas***, estructuras compuestas por RNA ribosómico (rRNA) y proteínas ribosómicas (incluidas las proteínas adheridas a las membranas del RER y las proteínas libres en el citoplasma). Los ribosomas son indispensables para la síntesis proteica.

En el *cuadro 2.1* se ofrece una reseña de las características fundamentales de los orgánulos y las inclusiones celulares. Sus funciones normales y las patologías relacionadas se resumen en el *cuadro 2.2*.

ORGÁNULOS MEMBRANOSOS

Membrana plasmática

La membrana plasmática es una estructura de lípidos en capa doble que puede verse con el microscopio electrónico de transmisión

La ***membrana plasmática*** (***membrana celular***) es una estructura dinámica que participa activamente en muchos procesos bioquímicos y fisiológicos indispensables para el funcionamiento y la supervivencia de la célula. Cuando está bien fijada, se ha teñido en forma adecuada y el corte es perpendicular a su superficie, en las imágenes obtenidas con el microscopio electrónico de transmisión (MET) aparece como dos capas elec-

CUADRO 2.1 Reseña de los orgánulos y las inclusiones citoplasmáticas: claves para su identificación con las microscopias óptica y electrónica

Orgánulo o inclusión	Tamaño (µm)	Características microscópicas ópticas	Características microscópicas electrónicas
Núcleo	3-10	El orgánulo más grande de la célula, con límites bien definidos; con frecuencia se ven los nucléolos y la distribución de la cromatina	Rodeado por dos membranas (envoltura nuclear) que poseen complejos de poros y entre las cuales hay una cisterna perinuclear; regiones con cromatina condensada y cromatina laxa (heterocromatina y eucromatina, respectivamente)
Nucléolo	1-2	Región basófila más o menos circular dentro del núcleo; visible en las células vivas con el microscopio de interferencia durante toda la interfase	Estructura densa no membranosa que contiene material fibrilar y granular
Membrana plasmática	0,008-0,01	No visible	Membrana externa de la célula y membranas que rodean los orgánulos intracelulares; dos capas electrondensas (una interna y otra externa) separadas por una capa intermedia electronlúcida
RER	Superficie ~5-10	Con frecuencia se ve como una región basófila del citoplasma que recibe el nombre de "ergastoplasma"	Túbulos, cisternas y sacos aplanados limitados por membrana con ribosomas adosados
REL	En todo el citoplasma	No visible; el citoplasma en la región del REL puede exhibir una eosinofilia bien definida	Túbulos, cisternas y sacos aplanados limitados por membrana *sin* ribosomas adosados
Aparato de Golgi	Superficie ~5-10	A veces se ve como una región de "tinción negativa"; en las impregnaciones con metales pesados aparece como un entramado reticular; visible en las células vivas con el microscopio de interferencia	Pilas o rimeros de sacos membranosos aplanados, con frecuencia adyacentes al núcleo
Vesículas de secreción	0,050-1,0	Se ven sólo cuando son muy grandes (p. ej., gránulos de cimógeno en el páncreas)	Muchas vesículas limitadas por membrana, de tamaño relativamente pequeño y diámetro uniforme; con frecuencia polarizadas hacia un lado de la célula
Mitocondrias	0,2-2 × 2-7	A veces visibles en situaciones favorables (p. ej., en células hepáticas o nerviosas) como puntos oscuros muy pequeños; visibles en las células vivas teñidas con colorantes vitales, como el verde Jano	Membrana doble: una externa lisa y una interna con muchos pliegues (crestas); en las células secretoras de esteroides la membrana interna forma crestas tubulares
Endosomas	0,02-0,5	No visibles	Estructuras tubulovesiculares con luz subdividida en la cual se ve material electronlúcido u otras vesículas más pequeñas
Lisosomas	0,2-0,5	Sólo visibles con tinciones histoquímicas enzimáticas especiales	Vesículas limitadas por membrana simple, a menudo electrondensas
Peroxisomas	0,2-0,5	Sólo visibles con tinciones histoquímicas enzimáticas especiales	Vesículas limitadas por membrana simple, a menudo con inclusiones cristaloides electrondensas
Elementos del citoesqueleto	0,006-0,025	Se ven sólo cuando se organizan en estructuras mayores (p. ej., fibrillas musculares)	Patrón de tinción lineal alargado con espesor y características típicas para cada clase de filamento
Ribosomas	0,025	No visibles	Puntos oscuros muy pequeños que con frecuencia se asocian con el RER
Glucógeno	0,010-0,040	Visibles como una región citoplasmática de color púrpura opalescente (metacromasia) en las muestra teñidas con azul de toluidina	Inclusiones pequeñas, muy densas, a la manera de racimos; sin membrana
Lípidos	0,2-5 hasta 80	Visibles con facilidad cuando son muy grandes (p. ej., en los adipocitos); en los cortes teñidos con H-E aparecen como espacios vacíos (los solventes orgánicos utilizados durante la preparación de la muestra extraen los lípidos)	Inclusiones que suelen aparecer como espacios vacíos en el corte; sin membrana

CUADRO 2.2 Orgánulos e inclusiones citoplasmáticas: funciones y patologías

Orgánulo o inclusión	Función	Ejemplos de patologías asociadas
Núcleo	Almacena y usa el genoma	Enfermedades hereditarias (enfermedades genéticas); mutaciones inducidas por el ambiente
Nucléolo	Síntesis de rRNA y armado parcial de subunidades ribosómicas; interviene en la regulación del ciclo celular	Síndrome de Werner (enfermedad con envejecimiento prematuro); disfunciones del ciclo celular que conducen a la oncogénesis
Membrana plasmática	Transporte de iones y sustancias nutritivas; reconocimiento de señales del entorno; adhesiones célula-célula y célula-matriz extracelular	Fibrosis quística Síndromes de malabsorción intestinal Intolerancia a la lactosa
RER	Fija los ribosomas que intervienen en la traducción del mRNA para proteínas destinadas a secreción o a inserción en la membrana; también participa en las modificaciones químicas de las proteínas y en la síntesis de lípidos de membrana	Seudoacondroplasia Enfermedad por depósito de cristales de dihidrato de fosfato de calcio
REL	Participa en el metabolismo de lípidos y esteroides, en el almacenamiento del Ca^{2+} y en la desintoxicación de xenobióticos	Tesaurismosis reticular endoplasmática hepatocítica
Aparato de Golgi	Modificación química de las proteínas: clasifica y envasa moléculas para su secreción o transporte hacia otros orgánulos	Enfermedad de células I Poliquistosis renal
Vesículas de secreción	Almacenan proteínas de secreción y las transportan hacia la membrana plasmática	Cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson Diabetes proinsulínica
Mitocondrias	Producción aerobia de energía en forma de ATP (fosforilación oxidativa; ciclo de Krebs); iniciación de la apoptosis	Miopatías mitocondriales como los síndromes MERRF[a], MELAS[b] y de Kearns-Sayre y la atrofia óptica hereditaria de Leber
Endosomas	Transporte de material de endocitosis; biogénesis de lisosomas	Deficiencia del receptor de M-6-P
Lisosomas	Digestión de macromoléculas	Enfermedades por almacenamiento lisosómico (véase el recuadro 2.1)
Peroxisomas	Digestión oxidativa, p. ej., ácidos grasos	Síndrome de Zellweger
Elementos del citoesqueleto	Funciones variadas entre las que figuran la movilidad celular, las adhesiones celulares, el transporte intracelular y extracelular, el mantenimiento de la forma celular	Discinesia ciliar primaria, enfermedad de Alzheimer, epidermólisis ampollar
Ribosomas	Síntesis de proteínas mediante la traducción de las secuencias codificadoras contenidas en el mRNA	Muchos antibióticos actúan en forma selectiva sobre los ribosomas bacterianos, p. ej., tetraciclinas, aminoglucósidos (gentamicina, estreptomicina)
Glucógeno	Medio para almacenar glucosa en el corto plazo en la forma de un polímero ramificado; se encuentra en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo	Hay muchas formas conocidas de enfermedades por almacenamiento de glucógeno (glucogenosis) que incluyen importantes grupos fisiopatológicos hepaticohipoglucémicos y musculoenergéticos
Lípidos	Medio para almacenar ácidos grasos en forma esterificada, que son moléculas de contenido energético alto	Enfermedades por almacenamiento de lípidos como las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick; cirrosis hepática

[a]Síndrome de epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas (myoclonic epilepsy and ragged red fibers syndrome).
[b]Síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoapopléjicos (mitocohondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes syndrome).

trondensas separadas por una capa electronlúcida (no teñida) intermedia (*fig. 2.2*). El espesor total de la membrana plasmática es de alrededor de 8 a 10 nm.

La membrana plasmática está compuesta por lípidos anfipáticos y dos tipos de proteínas

La interpretación actual de la organización molecular de la membrana plasmática consiste en el llamado ***modelo del mosaico fluido modificado*** (*fig. 2.3*). La membrana está compuesta en su mayor parte por moléculas de ***fosfolípidos, colesterol*** y ***proteínas***. Las moléculas de lípidos forman un estrato doble (***bicapa lipídica***) de carácter anfipático, es decir que tiene una parte hidrófoba y otra hidrófila. Las cadenas de ácidos grasos de las moléculas lipídicas están enfrentadas para tornar ***hidrófoba*** (o sea, sin afinidad por el agua) la porción interna



FIGURA 2.2. Microfotografía electrónica de las microvellosidades en la superficie apical de una célula absortiva. Esta microfotografía electrónica muestra la región apical de una célula absortiva con microvellosidades. Obsérvese que con este aumento la membrana plasmática exhibe su aspecto característico de dos capas electrondensas separadas por una capa electronlúcida intermedia. Puede verse que las glucoproteínas del glucocáliz se extienden desde los extremos de las microvellosidades hacia la luz. La relación entre la hojuela externa de la membrana plasmática y el glucocáliz está muy clara. Entre las glucoproteínas del glucocáliz hay enzimas digestivas terminales como las dipeptidasas y las disacaridasas. 100 000 ×. (Gentileza del Dr. Ray C. Henrikson.)

de la membrana. Las superficies de la membrana están formadas por los grupos polares de las cabezas de las moléculas lipídicas y esto las torna *hidrófilas* (es decir, que tienen afinidad por el agua). Los lípidos tienen una distribución asimétrica en las hojuelas interna y externa de la bicapa lipídica y su composición varía en forma considerable entre las membranas biológicas diferentes.

En la mayoría de las membranas plasmáticas las moléculas proteicas constituyen cerca de la mitad de la masa total de la membrana. La mayoría de las proteínas están incluidas dentro de la bicapa lipídica o la atraviesan por completo. Estas proteínas se denominan ***proteínas integrales de la membrana***. Los otros tipos de proteínas, que se conocen como ***proteínas periféricas de la membrana***, no están insertados en la bicapa lipídica sino que se asocian con la membrana plasmática por medio de interacciones iónicas fuertes, principalmente con proteínas integrales en las superficies extracelular e intracelular de la membrana (véase fig. 2.3). Además, en la superficie extracelular de la membrana plasmática se pueden unir carbohidratos a las proteínas, para formar ***glucoproteínas***, o a los lípidos de la bicapa, para formar ***glucolípidos***. Estas moléculas asociadas forman una capa en la superficie de la célula que se conoce como ***cubierta celular*** o ***glucocáliz*** (véase fig. 2.2) y contribuyen a establecer microambientes extracelulares en la superficie de la membrana que tienen funciones específicas en el metabolismo, el reconocimiento celular y la asociación de las células y sirven como sitios receptores para hormonas.

En la membrana plasmática hay microrregiones conocidas como almadías lipídicas que controlan el movimiento y la distribución de las proteínas dentro de la bicapa lipídica

La fluidez de la membrana no puede verse en las microfotografías estáticas. Algunos experimentos han permitido comprobar que la membrana se comporta como si fuera un fluido lipídico bidimensional. Durante mucho tiempo se supuso que las proteínas integrales de la membrana se desplazaban libremente dentro del plano de la membrana con un movimiento comparable con el de los témpanos de hielo que flotan en el océano (véase fig. 2.3). Sin embargo, hay datos recientes que indican que la distribución y el movimiento de las proteínas dentro de la bicapa lipídica no son tan aleatorios como se creía. Hay regiones focalizadas de la membrana plasmática que contienen concentraciones elevadas de colesterol y glucoesfingolípidos. Estas regiones reciben el nombre de ***almadías lipídicas*** (*lipid rafts*). A causa de la gran concentración de colesterol y la presencia de cadenas de ácidos grasos más largas y muy saturadas, la región de la almadía lipídica es más gruesa y exhibe menos fluidez que la membrana plasmática circundante (*fig. 2.4*). Las almadías lipídicas contienen una variedad de proteínas integrales y periféricas de la membrana que participan en los procesos de señalización celular. Pueden considerarse "plataformas de señalización" que flotan en un océano de lípidos. Cada almadía está equipada con todos los elementos necesarios (receptores, factores de acoplamiento, enzimas efectoras y sustratos) para recibir y transmitir señales específicas. La transduc-

ción de las señales en las almadías lipídicas ocurre con más rapidez y eficacia a causa de la gran proximidad de las proteínas que interaccionan. Además, las almadías de señalización diferentes permiten que las moléculas de señalización específica estén separadas unas de otras.

Las proteínas integrales de la membrana pueden verse mediante el uso de la criofractura, una técnica de preparación histológica especial

La existencia de proteínas en el interior de la sustancia de la membrana plasmática, o sea de proteínas integrales, se confirmó con una técnica llamada ***congelación-fractura*** o ***criofractura***. Cuando se prepara el tejido para la microscopia electrónica con el procedimiento de criofractura (*fig. 2.5a*) es típico que las membranas se partan o dividan a lo largo del plano hidrófobo (es decir, entre las dos capas lipídicas) para dejar expuestas dos caras internas, una cara E y una cara P (véase fig. 2.5b).

La ***cara E*** tiene por detrás el espacio extracelular mientras que detrás de la ***cara P*** se encuentra el citoplasma (protoplasma). Las numerosas partículas que se ven en las caras E y P con el MET son las proteínas integrales de la membrana. En general la cara P muestra más partículas, y por lo tanto más proteínas, que la cara E (véase fig. 2-5c).

Las proteínas integrales de la membrana desempeñan funciones importantes en el metabolismo, la regulación y la integración de las células

Se han descrito seis categorías amplias de proteínas de membrana en lo que atañe a su función: bombas, canales, receptores, ligadores, enzimas y proteínas estructurales (*fig. 2.6*). Estas categorías no son mutuamente excluyentes de modo que una proteína estructural, por ejemplo, puede actuar al mismo tiempo como receptor, enzima, bomba o cualquier combinación de estas funciones.

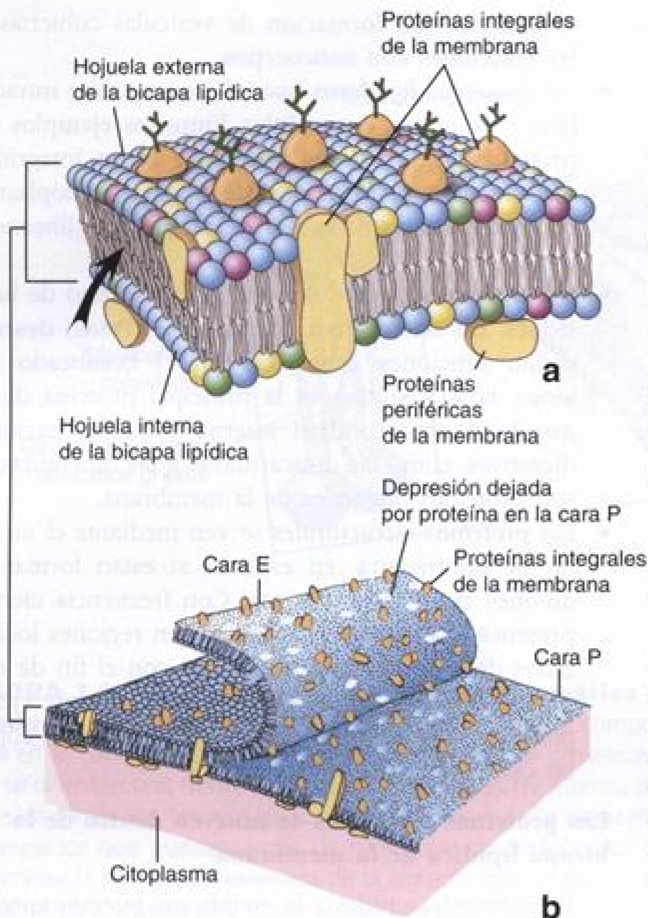
- Las ***bombas*** sirven para transportar activamente ciertos iones, como el Na^+, a través de las membranas. Las bombas también transportan a través de las membranas precursores metabólicos de macromoléculas, como aminoácidos y monosacáridos, sea en forma individual o en relación con la bomba de Na^+.
- Los ***canales*** permiten el paso de iones y moléculas pequeñas a través de la membrana plasmática en cualquiera de las dos direcciones (difusión pasiva). Las uniones de hendidura (nexos) formadas por canales alineados en las membranas de células contiguas permiten el paso de iones y moléculas pequeñas desde el citoplasma de una célula hacia el citoplasma de las células contiguas.
- Las ***proteínas receptoras*** permiten el reconocimiento y la fijación localizada de ligandos (moléculas que se unen a la superficie externa de la membrana plasmática) en procesos como la estimulación hormonal, la endocitosis con formación de vesículas cubiertas y las reacciones con anticuerpos.
- Las ***proteínas ligadoras*** fijan el citoesqueleto intracelular a la matriz extracelular. Entre los ejemplos de proteínas ligadoras está la familia de las integrinas que vinculan los filamentos de actina del citoplasma con una proteína de la matriz extracelular (fibronectina).
- Las ***enzimas*** desempeñan una gran variedad de funciones. Las adenosina trifosfatasas (ATPasas) desempeñan funciones específicas en el bombeado de iones, la ATP sintasa es la principal proteína de la membrana mitocondrial interna y ciertas enzimas digestivas, como las disacaridasas y las dipeptidasas, son proteínas integrales de la membrana.
- Las ***proteínas estructurales*** se ven mediante el método de criofractura, en especial si están formando uniones con células vecinas. Con frecuencia ciertas proteínas y lípidos se concentran en regiones localizadas de la membrana plasmática con el fin de desempeñar funciones específicas. Pueden verse ejemplos de estas regiones en células polarizadas como las células epiteliales.

Las proteínas integrales se mueven dentro de la bicapa lipídica de la membrana

Las partículas unidas a la membrana pueden moverse sobre la superficie de una célula; hasta las proteínas integrales de la membrana, como ciertas enzimas, pueden desplazarse de una superficie a otra de la célula (p. ej., de la apical a la lateral) cuando se rompen las barreras al flujo, como son las uniones intercelulares. La fluidez de la membrana es función de los tipos de fosfolípidos y de las variaciones en su concentración local.

Como se mencionó antes, las almadías lipídicas que contienen las proteínas integrales de la membrana pueden moverse hacia una región diferente de la membrana plasmática. El movimiento de una proteína integral fijada a una almadía lipídica determina que el proceso de señalización sea más preciso e impide las interacciones inespecíficas. La migración lateral de las proteínas de la membrana con frecuencia está limitada por las conexiones físicas que hay entre ellas y las estructuras intracelulares y extracelulares. Estas conexiones pueden estar:

- Entre las proteínas asociadas con los filamentos del citoesqueleto y las regiones de las proteínas de las membranas que se extienden dentro del citoplasma contiguo.
- Entre los dominios citoplasmáticos de las proteínas de la membrana.
- Entre las proteínas periféricas asociadas con la matriz extracelular y las regiones de las proteínas integrales de la membrana que se extienden desde la superficie, o sea, sus dominios extracelulares.



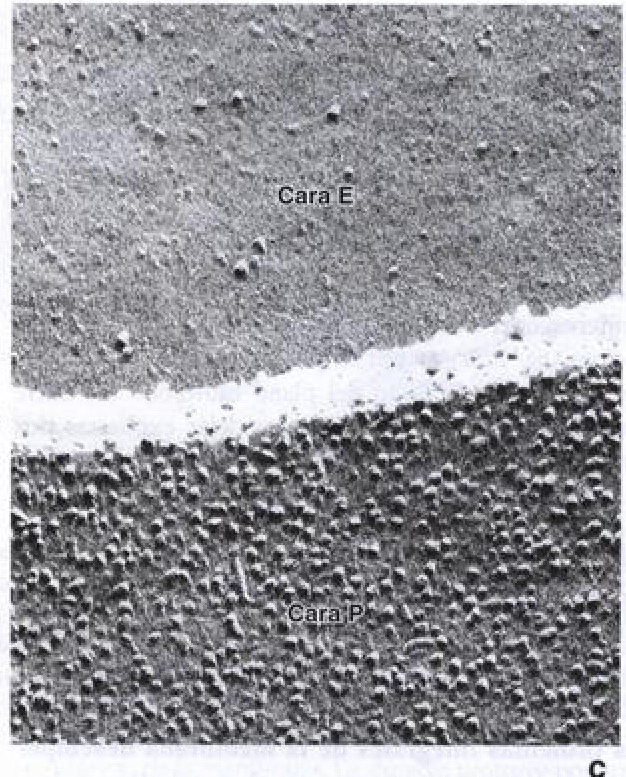


FIGURA 2.5. Examen de la membrana plasmática mediante criofractura. a. Vista de un fragmento de la membrana plasmática en la cual la *flecha* señala el plano de fractura preferencial de la bicapa lipídica a lo largo de las porciones hidrófobas de las moléculas de fosfolípidos. Cuando la membrana se parte, algunas proteínas se mantienen adosadas a la hojuela externa, pero la mayoría queda retenida en la hojuela interna. **b.** Vista de la membrana plasmática con las hojuelas separadas a lo largo del plano de fractura. Las superficies de la membrana fracturada se revisten con un metal pesado para producir réplicas; las réplicas se separan del tejido y se examinan bajo el microscopio electrónico de transmisión (MET). Las proteínas sobresalen como pequeñas eminencias. La réplica de la hojuela interna se llama cara P y detrás de ella se encuentra el citoplasma (protoplasma). La réplica de la hojuela externa se denomina cara E, porque detrás se encuentra el espacio extracelular. **c.** Microfotografía electrónica de una réplica de criofractura en la que se ven la cara E de la membrana de una célula epitelial y la cara P de la membrana de la célula contigua. El plano de factura ha saltado de la membrana de una célula a la membrana de la otra, como lo indica el espacio claro angosto (espacio intercelular) que atraviesa horizontalmente la foto. Obsérvese la escasez de partículas en la cara E si se la compara con la cara P, desde la cual se proyecta la mayoría de las proteínas integrales de la membrana. (Gentileza de la Dra. Giuseppina d'Elia Raviola.)

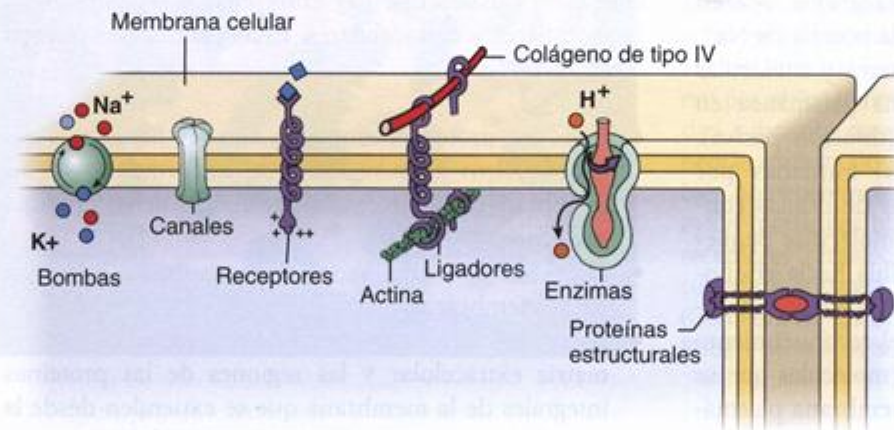


FIGURA 2.6. Funciones diferentes de las proteínas integrales de la membrana. En este diagrama aparecen las seis categorías principales de proteínas integrales de la membrana. Estas son: bombas, canales, receptores, ligadores, enzimas y proteínas estructurales. Las categorías no son mutuamente excluyentes. Una proteína estructural de la membrana que participa en las uniones intercelulares al mismo tiempo podría servir como receptor, enzima, ligador o cualquier combinación de estas funciones.

A través de estas conexiones las proteínas pueden quedar localizadas o restringidas en regiones "especializadas" de la membrana plasmática o actuar como vinculadores transmembrana entre filamentos intracelulares y extracelulares (véase después).

Transporte de membrana y transporte vesicular

Las sustancias que entran en la célula o salen de ella tienen que atravesar la membrana plasmática

Algunas sustancias (moléculas liposolubles y moléculas pequeñas sin carga) atraviesan la membrana plasmática por ***difusión simple*** a favor de su gradiente de concentración (*fig. 2.7a*). Todas las demás moléculas requieren la participación de ***proteínas de transporte*** para poder atravesar la membrana plasmática.

Hay dos clases generales de proteínas de transporte a través de la membrana:

- *Proteínas transportadoras* (carrier proteins), que transfieren moléculas hidrosolubles pequeñas. Son muy selectivas y a menudo sólo transportan un tipo de molécula. Después de fijar una molécula destinada al transporte la proteína transportadora sufre una serie de cambios de conformación y libera la molécula al otro lado de la membrana (*fig. 2.7b*). Algunas proteínas transportadoras, como la bomba de Na^+/K^+ o la bomba de H^+, requieren energía para el ***transporte activo*** de moléculas en contra de su gradiente de concentración. Otras, como las transportadoras de glucosa, no necesitan energía e intervienen en el ***transporte pasivo***.
- *Proteínas canal*, que también transfieren moléculas hidrosolubles pequeñas. Las proteínas canal crean canales hidrófilos a través de la membrana plasmática que regulan el transporte de la molécula (*fig. 2.7c*). Son selectivas para los iones y están reguladas de acuerdo con las necesidades de la célula. El transporte a través de las proteínas canal puede estar regulado por potenciales de membrana (p. ej., los ***canales iónicos activados por voltaje*** en las neuronas), neurotransmisores (p. ej., los ***canales iónicos activados por ligandos***, como los receptores de acetilcolina en las células musculares) o fuerza mecánica (p. ej., los ***canales activados por fuerzas mecánicas*** en el oído interno).

El transporte vesicular mantiene la integridad de la membrana plasmática y también contribuye a la transferencia de moléculas entre los diferentes compartimientos celulares

Algunas sustancias entran en las células o salen de ellas mediante ***transporte vesicular***, un proceso que comprende cambios de la configuración de la membrana plasmática en sitios específicos y la ulterior formación de vesículas desde la membrana o la fusión de vesículas con ella (*fig. 2.8*).

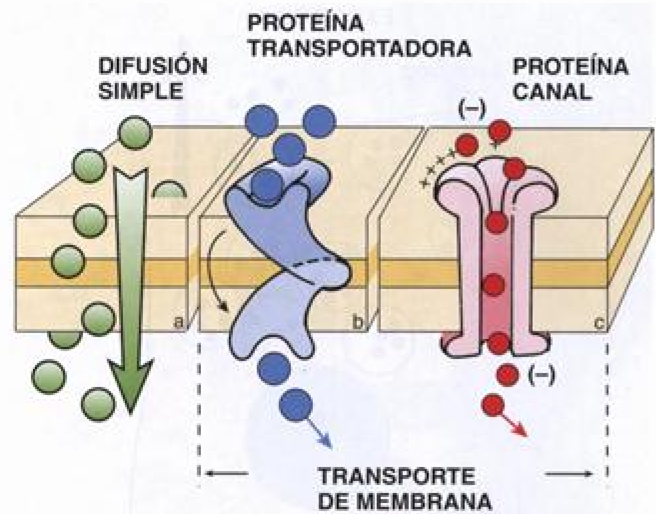


FIGURA 2.7. Movimiento de moléculas a través de la membrana plasmática. a. Las moléculas liposolubles y otras de tamaño pequeño no cargadas (en *verde*) atraviesan la membrana plasmática por difusión simple a favor de su gradiente de concentración. **b.** Otras moléculas necesitan proteínas de transporte para poder atravesar la membrana. Las moléculas hidrosolubles pequeñas (en *azul*) requieren proteínas transportadoras muy selectivas que puedan hacerlas atravesar la membrana plasmática. Después de fijar una molécula la proteína transportadora sufre una serie de cambios de conformación y libera la molécula del otro lado de la membrana. Si el proceso requiere energía se denomina transporte activo (p. ej., el transporte de iones H^+ en contra de su gradiente de concentración). El proceso se llama transporte pasivo cuando no hace falta energía (p. ej., el transporte de glucosa). **c.** Los iones y otras moléculas pequeñas no cargadas (en *rojo*) son transportados a través de la membrana por proteínas canal selectivas. En las neuronas, por ejemplo, el transporte de iones está regulado por potenciales de membrana (canales iónicos activados por voltaje); en las células musculares esqueléticas las uniones neuromusculares poseen canales iónicos activados por ligandos.

El mecanismo principal por el cual las moléculas grandes entran, salen o se mueven dentro de la célula se denomina ***brotación vesicular***. Las vesículas formadas por brotación desde la membrana plasmática de un compartimiento se fusionan con la membrana de otro compartimiento. Dentro de la célula este proceso asegura la transferencia del contenido vesicular entre los compartimientos.

El transporte vesicular en el que participa la membrana celular también puede designarse con términos más específicos:

- *Endocitosis*, que es la denominación general de los procesos de transporte vesicular en los cuales las sustancias entran en la célula.

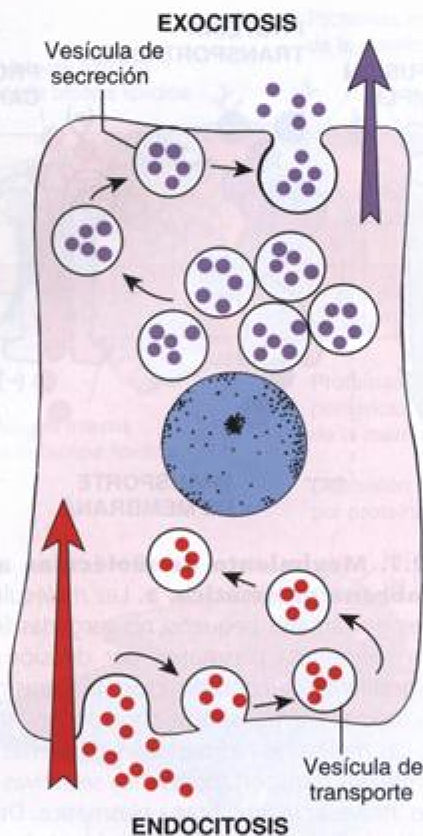


FIGURA 2.8. La endocitosis y la exocitosis son dos formas importantes de transporte vesicular. La endocitosis determina que la célula incorpore moléculas y partículas. En la exocitosis moléculas de síntesis y otras sustancias abandonan la célula. La endocitosis se asocia con la formación de vesículas por invaginación de la membrana celular mientras que la exocitosis se asocia con la fusión de vesículas provenientes de orgánulos intracelulares con la membrana plasmática y es una modalidad primaria de secreción.

- *Exocitosis*, que es la denominación general del proceso inverso, es decir la salida de sustancias desde la célula.

Ambos procesos pueden verse con el microscopio electrónico.

Endocitosis

La captación de líquido y macromoléculas durante la endocitosis depende de tres mecanismos diferentes

Algunos de los mecanismos de endocitosis requieren proteínas especiales durante la formación de las vesículas. La proteína que interacciona con la membrana plasmática en la formación de vesículas (la que se conoce mejor) es la ***clatrina***. En consecuencia, la endocitosis también puede clasificarse en clatrina-dependiente y clatrina-independiente. Por lo general se reconocen tres mecanismos de endocitosis en la célula:

- La ***pinocitosis*** (gr. *pinein*, beber + *kytos*, célula + *-osis*), que es la incorporación inespecífica de líquido y pequeñas moléculas proteicas a través de vesículas de tamaño reducido, en general con un diámetro inferior a 150 nm. La pinocitosis se produce en casi todas las células del organismo y es ***constitutiva***, es decir que comprende la formación dinámica continua de vesículas pequeñas en la superficie celular (*fig. 2.9a*). Hay estudios recientes que indican que mecanoenzimas como la GTPasa (dinamina) intervienen en la escisión vesicular pinocítica (el proceso de desprendimiento de la membrana plasmática). Las vesículas pinocíticas se ven con el microscopio electrónico de transmisión (MET) y poseen una superficie lisa. Estas vesículas lisas son especialmente abundantes en el endotelio de los vasos sanguíneos (*fig. 2.9b*) y en las células musculares lisas. La pinocitosis no requiere clatrina y por lo tanto puede designarse ***endocitosis clatrina-independiente.***
- La ***fagocitosis*** (gr. *phágein*, comer + *kytos*, célula + *-osis*), que es la incorporación de partículas grandes como bacterias, detritos celulares y otros materiales extraños. En este proceso no selectivo se forman vesículas grandes (con un diámetro superior a los 250 nm) llamadas fagosomas. La fagocitosis está a cargo de un grupo especializado de células pertenecientes al sistema fagocítico mononuclear (MPS) y en general es un proceso mediado por receptores en el que los receptores de la superficie celular reconocen los dominios no fijadores de antígeno (fragmentos F_c) de los anticuerpos que revisten la superficie de un microorganismo invasor o de una célula invasora (*fig. 2.10a*). Sin embargo, los materiales no biológicos inhalados, como partículas de carbón, polvos inorgánicos y fibras de asbesto, lo mismo que detritos biológicos producto de la inflamación, la cicatrización de heridas y las células muertas, son secuestrados por las células del MPS sin la participación de los receptores de F_c (*fig. 2.10b*). Este proceso no requiere clatrina. No obstante, dado el gran tamaño de la vesícula, el citoesqueleto tiene que reorganizarse en un proceso que requiere la despolimerización y la repolimerización de los filamentos de actina. En consecuencia, la fagocitosis es una ***endocitosis clatrina-independiente*** pero ***actina-dependiente***.
- La ***endocitosis mediada por receptores***, que permite la entrada de moléculas específicas en la célula. En este mecanismo los receptores para moléculas específicas llamados ***receptores de carga*** se acumulan en regiones bien definidas de la membrana celular. Estas regiones, que corresponden a las almadías lipídicas de la membrana plasmática, al final se convierten en ***fositas cubiertas*** (*fig. 2.11a*). El nombre *fositas*

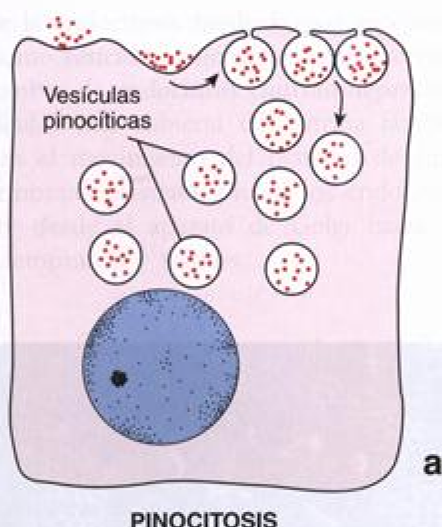




FIGURA 2.9. Pinocitosis. a. En la pinocitosis se comprueba una formación dinámica de vesículas pequeñas en la superficie celular. Primero, las sustancias que sufrirán pinocitosis (p. ej., proteínas solubles pequeñas, marcadores coloidales) entran en contacto con la superficie extracelular de la membrana plasmática; luego, en la superficie se produce una invaginación pequeña y, por último, la porción invaginada de la membrana pierde su conexión con la superficie para convertirse en una vesícula pinocítica en el interior de la célula. **b.** En esta microfotografía electrónica pueden verse muchas vesículas pinocíticas de superficie lisa (*flechas*) en el citoplasma de las células endoteliales de un vaso sanguíneo. 60 000 ×.

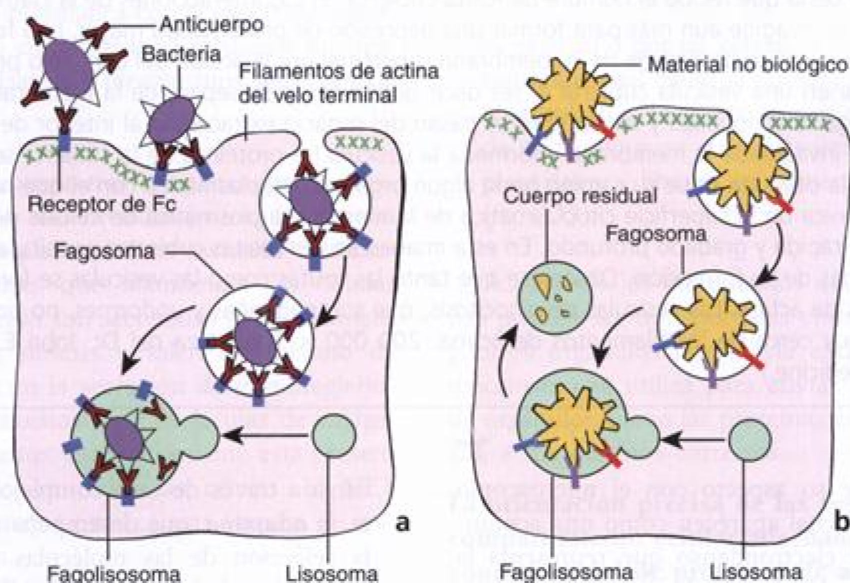
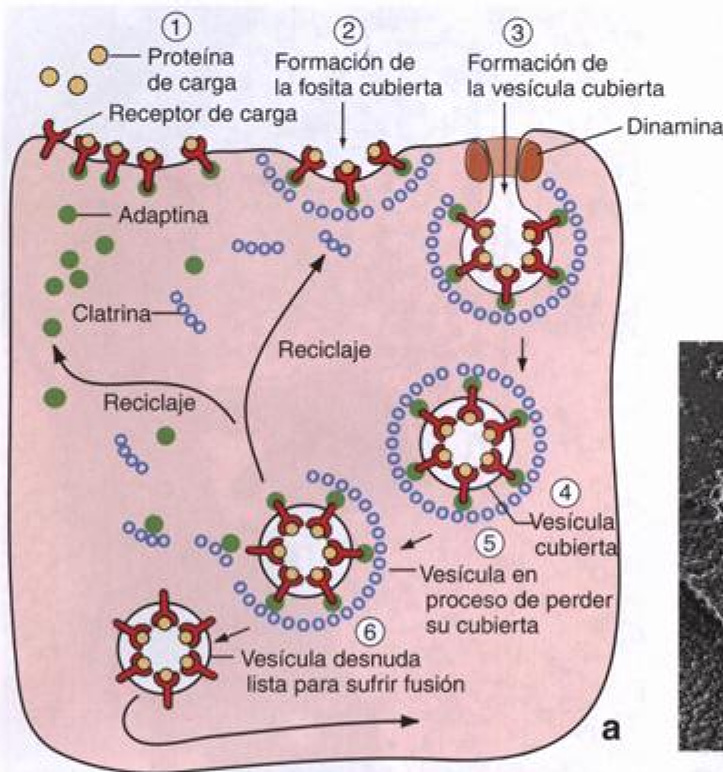


FIGURA 2.10. Fagocitosis. a. Este dibujo ilustra los pasos de la fagocitosis de una partícula grande, como puede ser una bacteria que ha muerto como consecuencia de una respuesta inmunitaria. La bacteria está rodeada por anticuerpos unidos a los antígenos de su superficie. Los receptores de F_c presentes en la superficie de la membrana plasmática de las células fagocíticas reconocen la porción F_c de los anticuerpos. Esta interacción desencadena la formación de fagosomas y la destrucción intracelular del microorganismo. Dado el gran tamaño de los fagosomas, el citoesqueleto se reorganiza por despolimerización y repolimerización de los filamentos de actina. **b.** Los materiales no biológicos, como las partículas de carbón, los polvos inorgánicos y las fibras de asbesto que se inhalan, lo mismo que los detritos celulares resultantes de la inflamación, se fagocitan sin la intervención de anticuerpos ni receptores de F_c. Estas partículas se unen a receptores múltiples de la membrana plasmática.



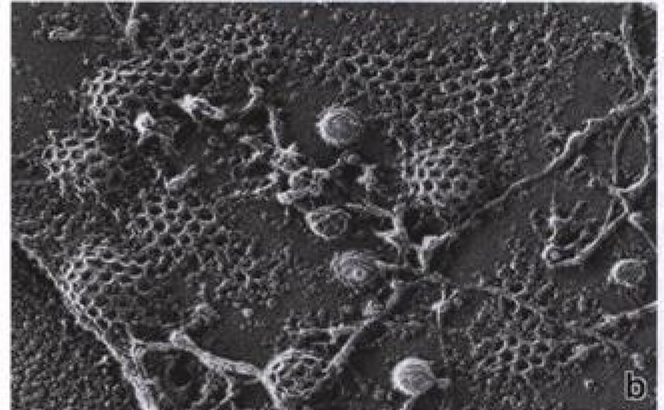


FIGURA 2.11. Endocitosis mediada por receptores. a. El diagrama ilustra los pasos de la endocitosis mediada por receptores, un mecanismo de transporte que permite la entrada selectiva de moléculas en la célula. 1) Receptores de carga reconocen y fijan las moléculas específicas que entran en contacto con la membrana plasmática. Los complejos molécula-receptor de carga son reconocidos por la adaptina, una proteína que contribuye a seleccionar y reunir los complejos adecuados en regiones específicas de la membrana plasmática para su transporte hacia el interior de la célula. 2) Luego se unen moléculas de clatrina al complejo adaptina-receptor-molécula para organizarse y formar una depresión poco profunda a la manera de una cesta que recibe el nombre de fosita cubierta. 3) Las interacciones de la clatrina determinan que la membrana plasmática se invagine aun más para formar una depresión de profundidad mayor, una fosita cubierta desarrollada por completo que luego se desprende de la membrana superficial por la acción del complejo proteico de la dinamina y entonces se convierte en una vesícula cubierta 4) (es decir que la fosita se separa de la membrana plasmática). Así es como proteínas de carga seleccionadas y sus receptores pasan del espacio extracelular al interior de una vesícula cubierta en formación. Una vez invaginada la membrana y formada la vesícula las proteínas de la cubierta se separan 5) y se reciclan. 6) Ahora la vesícula desnuda sigue su camino hacia algún orgánulo citoplasmático con el que habrá de fusionarse. **b.** Microfotografía electrónica de la superficie citoplasmática de la membrana plasmática de células A431 preparada con la técnica de congelación rápida y grabado profundo. En esta imagen se ven fositas cubiertas y vesículas con cubierta de clatrina en diferentes etapas de su formación. Obsérvese que tanto las fositas como las vesículas se forman en regiones desprovistas de filamentos de actina. Las vesículas de pinocitosis, que son pequeñas y uniformes, no poseen una cubierta de clatrina y se ubican muy cerca de los filamentos de actina. 200 000 ×. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

cubiertas deriva de su aspecto con el microscopio electrónico, bajo el cual aparecen como una acumulación de material electrondenso que representa la aglomeración de moléculas de clatrina en la superficie citoplasmática de la membrana plasmática. Los receptores de carga reconocen y fijan moléculas específicas que entran en contacto con la membrana plasmática. Luego las moléculas de clatrina se agrupan y forman una jaula similar a un cesto que contribuye a cambiar la forma de la membrana plasmática para que se produzca una invaginación (*fig.* 2.11*b*). La clatrina interacciona con el receptor de carga a través de otro complejo proteico de cubierta, la ***adaptina***, que desempeña un papel decisivo en la selección de las moléculas de carga adecuadas para ser transportadas hacia el interior de la célula. Así, las proteínas de carga seleccionadas y sus receptores son transportados desde el espacio extracelular hacia la luz de una vesícula en formación. La GTPasa llamada ***dinamina***, una mecanoenzima grande (100 kDa), media la liberación de las vesículas con cubierta de clatrina en formación desde la membrana plasmática durante la endocitosis mediada por receptores. El tipo de vesícula que se forma como

resultado de la endocitosis mediada por receptores se conoce como *vesícula cubierta* y el proceso en sí recibe el nombre de *endocitosis clatrina-dependiente*. Las vesículas con cubierta de clatrina también participan en el movimiento del material de carga desde la membrana plasmática hacia los endosomas tempranos y desde el aparato de Golgi hacia los endosomas tempranos y tardíos.

Exocitosis

La exocitosis es el proceso por el cual una vesícula se mueve desde el citoplasma hacia la membrana plasmática, desde donde vierte su contenido en el espacio extracelular

Una gran variedad de moléculas producidas por la célula para su exportación son enviadas desde el sitio en el que se forman hacia el aparato de Golgi. El paso siguiente comprende la clasificación y el envasado del producto de secreción en vesículas de transporte cuyo destino es fusionarse con la membrana plasmática en un proceso conocido como *exocitosis*. En la superficie de estas vesículas hay proteínas específicas (coatómeros como COP-I y COP-II) que median sus movimientos y que efectivizan el transporte vesicular intracelular (véase p. 51). Las moléculas que viajan por esta ruta con frecuencia sufren modificaciones químicas (p. ej., glucosilación, sulfatación) mientras atraviesan compartimientos celulares diferentes. La membrana que se añade a la membrana plasmática con la exocitosis retorna al compartimiento citoplasmático mediante un proceso de endocitosis. Hay dos mecanismos generales de exocitosis:

- En el *mecanismo constitutivo* las sustancias destinadas a la exportación son enviadas en forma continua hacia la membrana plasmática en vesículas de transporte. Las proteínas que abandonan las células mediante este proceso son secretadas inmediatamente después de su síntesis y salen del aparato de Golgi, como se ve en la secreción de inmunoglobulinas por los plasmocitos y de moléculas de colágeno por los fibroblastos. Este mecanismo está presente en algún grado en todas las células. El MET permite comprobar que estas células carecen de gránulos de secreción.
- En el *mecanismo de secreción regulada* células especializadas como las células endocrinas y exocrinas y las neuronas concentran las proteínas de secreción y las almacenan temporalmente en vesículas secretoras dentro del citoplasma (*fig. 2.12*). En este caso, para que se produzca la secreción tiene que activarse un mecanismo regulador (un estímulo hormonal o nervioso), como sucede en la liberación de los gránulos de cimógeno por las células principales de la mucosa gástrica o por las células acinosas del páncreas. El estímulo señal causa la entrada temporal de Ca^{2+} en el citoplasma, lo que a su vez estimula las vesículas de secreción para que se fusionen con la membrana plasmática y liberen su contenido hacia el exterior (*fig. 2.13*).

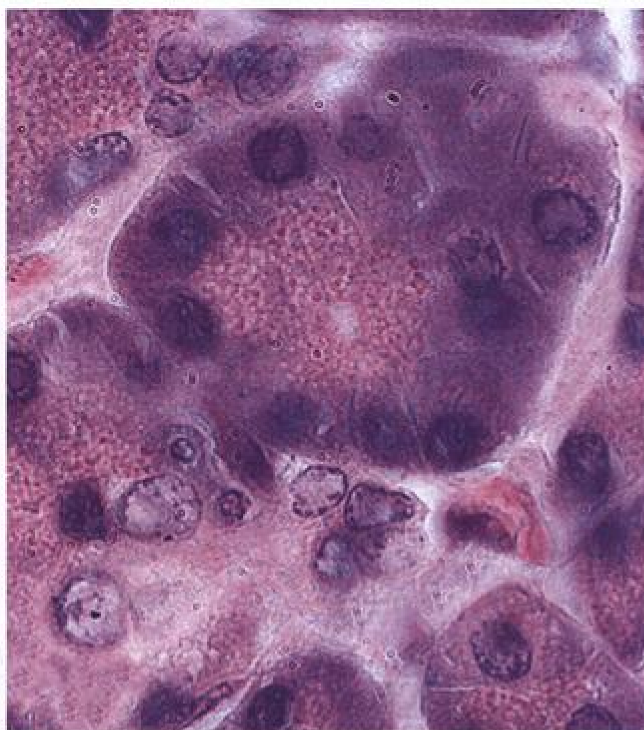


FIGURA 2.12. Microfotografía de células secretoras del páncreas. Obsérvese que la región apical de las células está repleta de vesículas de secreción con contenido de proteínas listas para ser secretadas. La eliminación de los gránulos acumulados requiere un mecanismo de señalización externa. 860 ×.

Además de los mecanismos de excreción las proteínas pueden ser transportadas entre el aparato de Golgi y otros orgánulos por la vía endosómica. Esta vía o mecanismo se utiliza para enviar proteínas específicas de orgánulos, como las proteínas estructurales lisosómicas, a sus destinos correctos.

La orientación precisa de las vesículas hacia el compartimiento celular adecuado está bajo el control inicial de proteínas de acoplamiento y la especificidad está asegurada por interacciones entre proteínas SNARE

Como ya se explicó, las vesículas neoformadas que brotan de la membrana donante (como la membrana celular o la membrana de una cisterna del Golgi) pueden fusionarse con varias membranas diana posibles dentro de la célula. Poco después de brotar y desprenderse de su cubierta de clatrina una vesícula tiene que

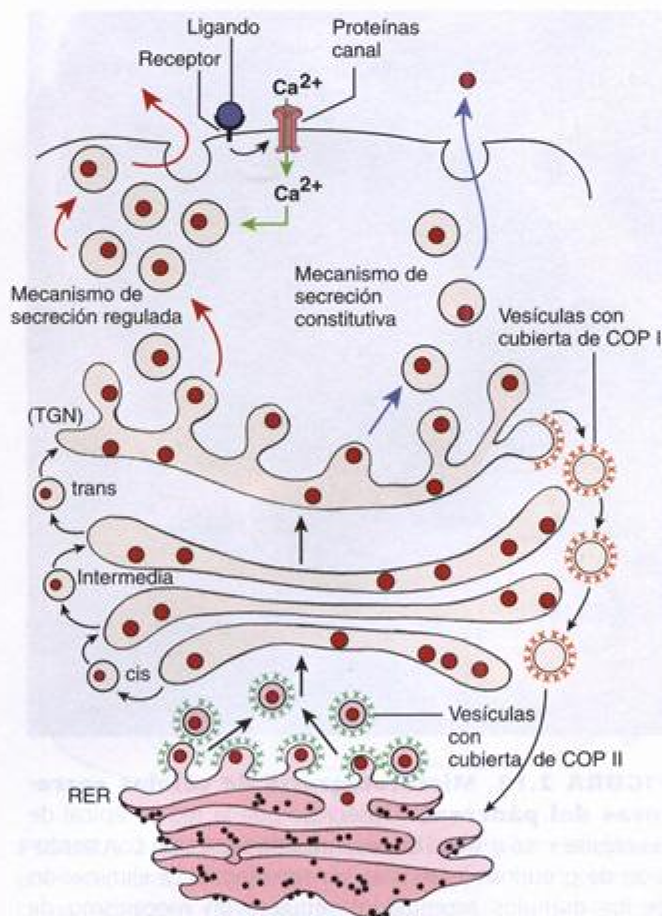


FIGURA 2.13. Diagrama que ilustra dos mecanismos de exocitosis. Las proteínas de secreción se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso (*RER*). Después de su modificación postraduccional inicial se envían al aparato de Golgi en vesículas con cubierta de COP-II. Luego de su modificación adicional en el aparato de Golgi, su clasificación y su envasado, el producto final de secreción se transporta hacia la membrana plasmática en vesículas que se forman en la red *trans*-Golgi (*TGN*). Obsérvese que entre las cisternas del Golgi ocurre un transporte retrógrado que está mediado por vesículas con cubierta de COP I. Se describen dos mecanismos de exocitosis distintos. Las *flechas azules* señalan el mecanismo constitutivo por el cual las proteínas abandonan la célula de inmediato después de su síntesis. En las células que usan este procedimiento casi no se acumula producto de secreción y por lo tanto son pocas las vesículas que se ven en el citoplasma. Las *flechas rojas* indican el mecanismo regulado en el cual la secreción de proteínas está regulada por estímulos hormonales o nerviosos. En las células que utilizan este mecanismo, como las de los ácinos pancreáticos que se ilustran en la figura 2.12, las proteínas de secreción se concentran y almacenan temporalmente en vesículas dentro del citoplasma. Luego del estímulo adecuado las vesículas de secreción se fusionan con la membrana plasmática y evacuan su contenido.

orientarse hacia el compartimiento celular adecuado. El mecanismo de orientación puede equipararse con un chófer de taxi de una gran ciudad que lleva con éxito a un pasajero a la dirección correcta. En la célula la dirección correcta es reconocida por una ***Rab-GTPasa*** unida a la membrana de la vesícula migrante. La Rab-GTPasa interacciona con ***proteínas de amarre*** ubicadas en la membrana diana. Esta interacción inicial permite el reconocimiento de la vesícula y recluta la cantidad necesaria de proteínas de amarre para el acoplamiento de la vesícula que llega. El ***complejo de acoplamiento*** entre la Rab-GTPasa y su receptor inmoviliza la vesícula cerca de la membrana diana (*fig. 2.14*). Para asegurar la orientación precisa cada vesícula contiene una ***proteína de membrana específica de vesícula*** llamada ***v-SNARE***. La membrana diana también contiene una proteína de membrana específica, la ***t-SNARE***, que interacciona con la v-SNARE para formar el ***complejo cis-SNARE***. Las proteínas SNARE conforman una familia de proteínas transmembrana cuyos miembros fueron agrupados originalmente según que estuvieran ubicados en la membrana de la vesícula (v-SNARE) o en la membrana diana (t-SNARE). Estas proteínas garantizan la especificidad de la interacción entre una vesícula particular y su membrana diana y también promueven la fusión de las membranas que sigue inmediatamente a la formación de los complejos *cis*-SNARE. Luego de la fusión los complejos SNARE se desarman con la ayuda del ***complejo proteico NSF/α-SNAP*** y se reciclan para su uso en otra ronda de fusión vesicular.

Endosomas

El MET permite comprobar que en el citoplasma hay compartimientos limitados por membrana que están relacionados con todos los mecanismos endocíticos descritos antes (*fig. 2.15*). Estos compartimientos, llamados ***endosomas tempranos*** (o precoces o iniciales), están restringidos en una región del citoplasma cercana a la membrana celular en la que se fusionan las vesículas originadas en esa membrana. Desde allí muchas vesículas retornan a la membrana plasmática pero una gran cantidad de las originadas en los endosomas tempranos viajan hacia estructuras más profundas del citoplasma, llamadas ***endosomas tardíos*** (o avanzados o finales). Es típico que estos últimos se conviertan en ***lisosomas***.

Los endosomas pueden considerarse orgánulos citoplasmáticos estables o estructuras temporarias formadas como consecuencia de la endocitosis

Experimentos recientes sobre los mecanismos endocíticos realizados in vitro e in vivo indican dos modelos diferentes que explican el origen y la formación de los compartimientos endosómicos en la célula:

- El ***modelo del compartimiento estable*** describe los endosomas tempranos y tardíos como orgánulos celulares estables comunicados a través de transporte vesicular con el medio externo y con el aparato

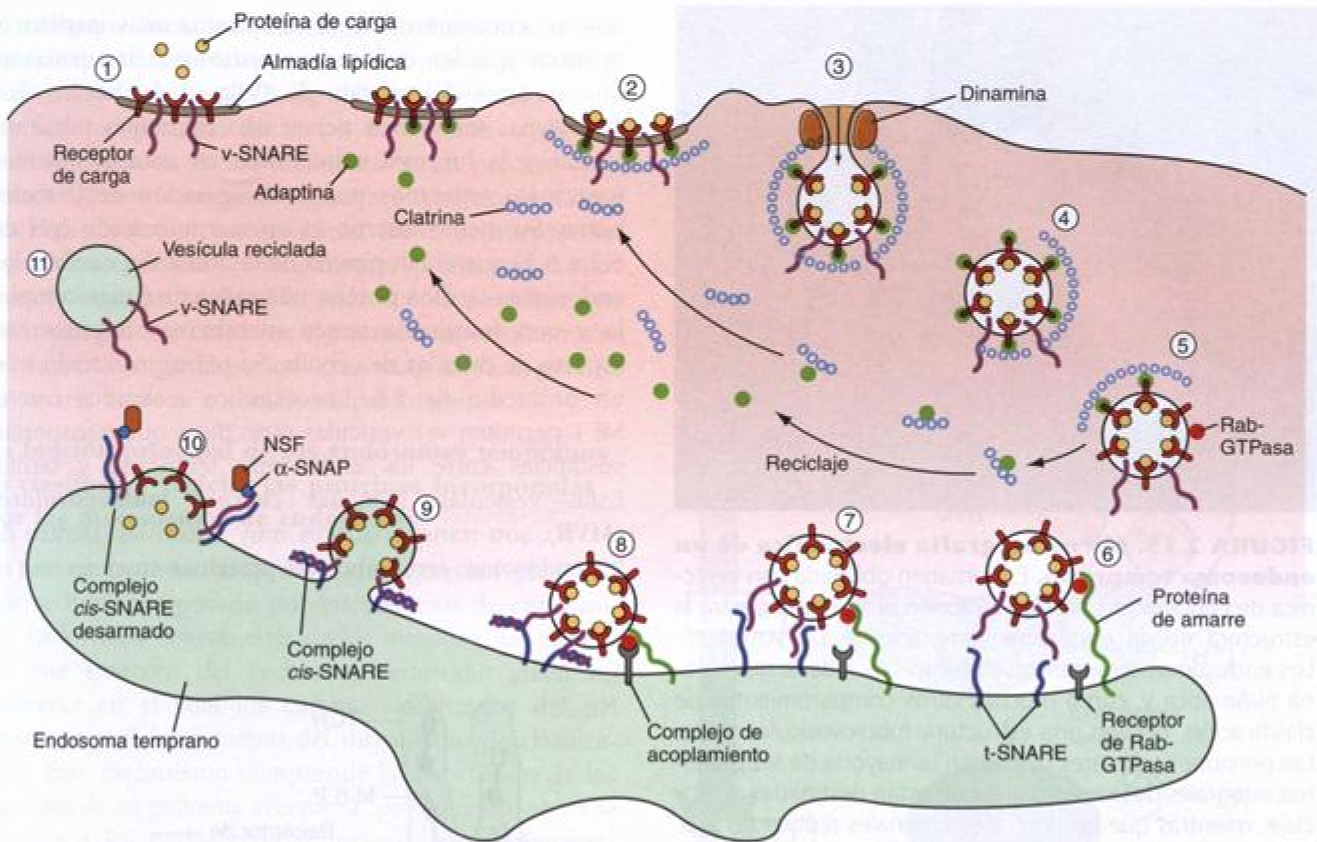


FIGURA 2.14. Pasos en la formación, la orientación, el acoplamiento y la fusión de las vesículas de transporte con la membrana diana. 1) Almadía lipídica con receptores de carga listos para interaccionar con las proteínas de carga. Obsérvese la presencia de la proteína de orientación específica v-SNARE. 2) Paso inicial en la formación de las vesículas: la unión del complejo de adaptina con la clatrina determina que se forme una fosita cubierta. 3) Formación (brotación) de una vesícula con cubierta armada por completo. 5) Desarmado de la cubierta de clatrina. Nótese la expresión de la actividad de la Rab-GTPasa. 6) Adhesión de la vesícula a la membrana diana por la interacción de la Rab-GTPasa y las proteínas de amarre. 7) Inicio del proceso de acoplamiento (reclutamiento de las proteínas de amarre). 8) Formación del complejo de acoplamiento entre la Rab-GTPasa y su proteína en la membrana diana: las v-SNARE en la vesícula inmovilizada interaccionan con las t-SNARE en la membrana diana para formar el complejo *cis*-SNARE. 9) Fusión de la vesícula con la membrana diana. 10) Entrega de la proteína de carga hacia el interior del compartimiento endosómico temprano y desarmado del complejo *cis*-SNARE por la interacción del complejo proteico NSF/α-SNAP. 11) Reciclaje de las v-SNARE en las vesículas de transporte para su uso en otra ronda de orientación y fusión vesicular.

de Golgi. Las vesículas cubiertas que se forman a partir de la membrana plasmática se fusionan sólo con los endosomas tempranos porque expresan receptores superficiales específicos. El receptor permanece como componente de la membrana del endosoma temprano.

- En el ***modelo madurativo*** los endosomas tempranos se forman de novo a partir de vesículas endocíticas originadas en la membrana plasmática. Por consiguiente, la composición de la membrana del endosoma temprano cambia en forma progresiva a medida que algunos componentes se reciclan entre la superficie celular y el aparato de Golgi. Este proceso madurativo conduce a la formación de los endosomas tardíos primero y de los lisosomas después. Los receptores específicos que hay en los endosomas tempranos, por ejemplo, para las vesículas cubiertas, se eliminan por reciclaje, degradación o inactivación conforme este compartimiento madura.

En realidad más que contradecirse ambos modelos se complementan en la descripción, la identificación y el estudio de los mecanismos por los cuales se incorporan moléculas.

Los endosomas destinados a convertirse en lisosomas reciben enzimas lisosómicas neosintetizadas que se orientan a través del receptor de manosa-6-fosfato

Algunos endosomas también están comunicados con el sistema de transporte vesicular del RER. Esta vía permite el suministro constante de las enzimas lisosómicas, o ***hidrolasas***, neosintetizadas. Las hidrolasas se sintetizan en el RER en forma de precursores inactivos llamados ***prohidrolasas***. Luego esta proteína muy glucosilada se

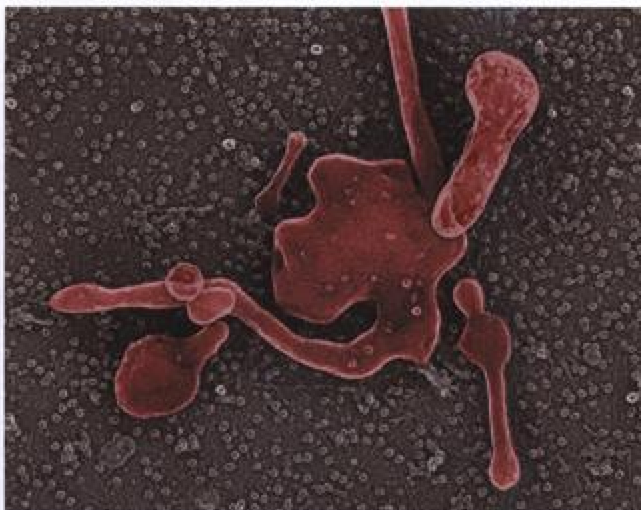


FIGURA 2.15. Microfotografía electrónica de un endosoma temprano. Esta imagen obtenida con la técnica de congelación rápida y grabado profundo muestra la estructura de un endosoma temprano de *Dictyostelium*. Los endosomas tempranos se ubican cerca de la membrana plasmática y, como muchos otros compartimientos de clasificación, poseen una estructura tubulovesicular típica. Las porciones tubulares contienen la mayoría de las proteínas integrales de la membrana que están destinadas al reciclaje, mientras que las porciones luminales reúnen las proteínas de secreción. La luz del endosoma está subdividida en compartimientos o cisternas múltiples por efecto de la invaginación de su membrana y sufre cambios morfológicos frecuentes. 15 000 ×. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

pliega de manera específica para que se forme una ***región de señal*** que queda expuesta en la superficie de la molécula. Esta señal de reconocimiento se crea cuando aminoácidos específicos se acercan mucho por el plegamiento tridimensional de la proteína. La región de señal en una proteína destinada al lisosoma es modificada luego por varias enzimas que añaden ***manosa-6-fosfato*** (***M-6-P***) a la superficie de la prohidrolasa. La M-6-P actúa como una diana para proteínas específicas que poseen un ***receptor de M-6-P***. Los receptores de M-6-P están en los endosomas tempranos y tardíos, en los lisosomas y en el aparato de Golgi, que participa en la clasificación y la recuperación de las prohidrolasas secretadas cuyo destino es el transporte hacia los endosomas (*fig. 2.16*). El medio ácido de los endosomas tardíos causa la liberación de las prohidrolasas desde los receptores de M-6-P. Después las prohidrolasas se activan por escisión y por la extracción de los grupos fosfato de los residuos de manosa.

Los endosomas tempranos y tardíos son diferentes en cuanto a su ubicación en la célula, su morfología y su estado de acidificación y función

Los endosomas tempranos y tardíos están ubicados en sitios diferentes de la célula. Los endosomas tempranos se encuentran en el citoplasma más periférico, mientras que los endosomas tardíos con frecuencia se ubican cerca del aparato de Golgi y del núcleo. Los endosomas tempranos tienen una estructura tubulovesicular y la luz está subdividida en compartimientos (cisternas) separados por la invaginación de la membrana. Su medio interno es apenas más ácido (pH de 6,2 a 6,5) que el citoplasma de la célula. En cambio, los endosomas tardíos poseen una estructura más compleja y con frecuencia tienen membranas internas con aspecto de catáfilas de cebolla. Su pH es más ácido, con un promedio de 5,5. Los estudios realizados con el MET permiten ver vesículas específicas que transportan sustancias entre los endosomas temprano y tardío. Estas vesículas, llamadas ***cuerpos multivesiculares*** (***MVB***), son transportadores muy selectivos. Dentro de los endosomas tempranos las proteínas cuyo destino es

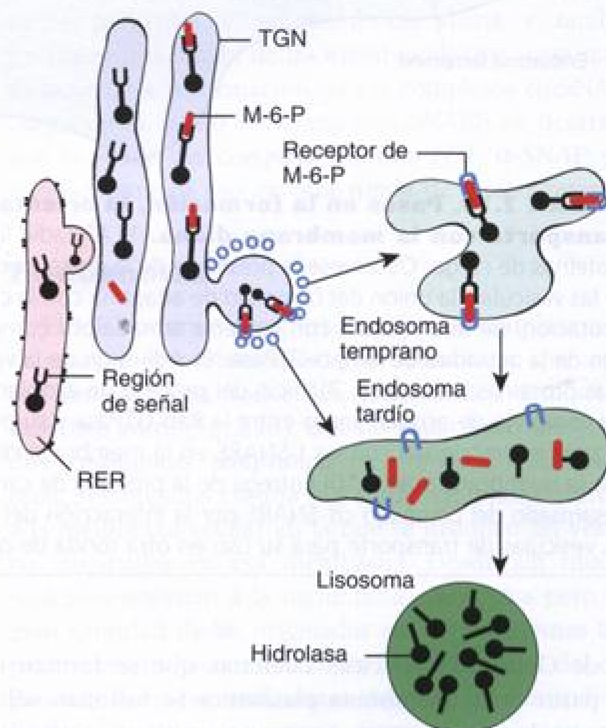


FIGURA 2.16. Mecanismo para el envío a destino de las enzimas lisosómicas de síntesis reciente. Las enzimas lisosómicas (p. ej., hidrolasas) se sintetizan y glucosilan en el RER. Luego se pliegan en forma específica para que se genere una región de señal que permite la modificación adicional dada por la adición de manosa-6-fosfato (*M-6-P*). La M-6-P permite que la enzima funcione como diana para proteínas específicas que poseen actividad de receptor de M-6-P. Los receptores de M-6-P están en la red *trans*-Golgi (*TGN*) del aparato de Golgi, donde las enzimas lisosómicas se clasifican y envasan en vesículas que luego serán transportadas a los endosomas tempranos o tardíos y a los lisosomas.

el transporte hacia los endosomas tardíos son clasificadas y separadas de las proteínas destinadas al reciclaje y al envasado en los MVB (*fig. 2.17*). En general las sustancias transportadas hacia los endosomas tardíos al final se degradan en los lisosomas en un proceso "por defecto" que no necesita ninguna señal adicional. Como los endosomas tardíos maduran hasta convertirse en lisosomas, también se denominan prelisosomas. Los avances logrados en la videomicroscopia permiten que los investigadores observen el comportamiento complejo de estos orgánulos; los lisosomas tardíos pueden fusionarse entre sí o con lisosomas maduros.

La función principal de los endosomas tempranos es clasificar y reciclar las proteínas incorporadas por los mecanismos de endocitosis

Los endosomas tempranos clasifican las proteínas que se han incorporado por los procesos de endocitosis. La forma y la geometría de los túbulos y las vesículas que emergen del endosoma temprano crean un ambiente en el cual los cambios localizados del pH constituyen el fundamento del mecanismo de clasificación. Este mecanismo comprende la disociación de los ligandos de su proteína receptora; por lo tanto, antes se llamaba a los endosomas tempranos ***compartimientos de desacople de receptores y ligandos*** (*CURL*). Además, es posible que el diámetro estrecho de los túbulos y las vesículas también contribuya a la clasificación de moléculas grandes, cuyo ingreso a compartimientos de clasificación específicos puede ser impedido mecánicamente. Luego de la clasificación la mayor parte de la proteína se recicla con rapidez y el exceso de membrana se devuelve a la membrana plasmática.

El destino del complejo ligando-receptor incorporado depende de la capacidad de clasificar y reciclar que tenga el endosoma temprano

En la célula se dan los mecanismos siguientes para procesar los complejos ligando-receptor incorporados:

- *El receptor se recicla y el ligando se degrada*. Los receptores superficiales permiten que la célula incorpore sustancias de modo selectivo mediante el proceso de endocitosis. Este mecanismo ocurre con mucha frecuencia en la célula; es importante porque permite el reciclaje de los receptores de la superficie. La mayor parte de los complejos ligando-receptor se disocian en el pH ácido del endosoma temprano. El receptor, casi seguro una proteína integral de la membrana (véase p. 33), se recicla hacia la superficie a través de vesículas que brotan de los extremos de los túbulos estrechos del endosoma temprano. Los ligandos suelen quedar secuestrados en la parte vacuolar esferoidal del endosoma que luego formará los MVB, los que transportarán el ligando hacia los endosomas tardíos para su degradación adicional en el lisosoma (*fig. 2.18a*). Este mecanismo es el que se describe para los ***complejos de lipoproteínas de baja densidad*** (*LDL*)***-receptores de LDL***, los ***complejos insulina-receptor GLUT*** (***transportador de glucosa***) y una gran variedad de ***hormonas peptídicas*** y sus receptores.
- *Tanto el receptor como el ligando se reciclan.* La disociación del complejo ligando-receptor no siem-

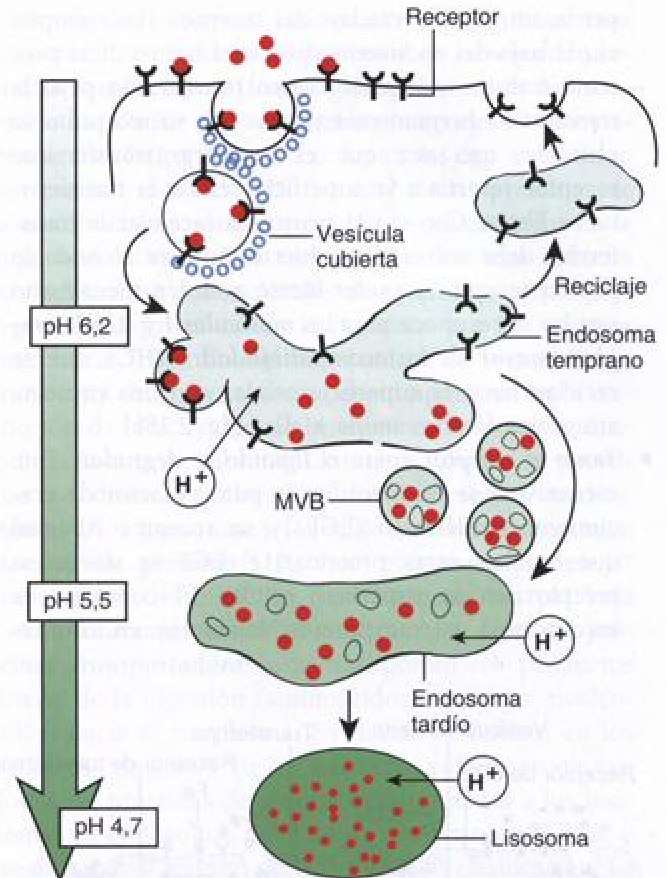


FIGURA 2.17. Representación esquemática de los compartimientos endosómicos de la célula. En este dibujo se ilustra el destino de las proteínas (*círculos rojos*) que sufren endocitosis desde la superficie celular para terminar en su destrucción lisosómica. Las proteínas primero se encuentran en vesículas (cubiertas) endocíticas que las entregan a los endosomas tempranos ubicados en la parte periférica del citoplasma. Como consecuencia de la capacidad de clasificación de los endosomas tempranos, los receptores suelen reciclarse hacia la membrana plasmática y las proteínas incorporadas por endocitosis se transportan mediante cuerpos multivesiculares (*MVB*) hacia los endosomas tardíos ubicados cerca del aparato de Golgi y del núcleo. Las proteínas transportadas hacia los endosomas tardíos finalmente se degradarán en los lisosomas. Obsérvese la escala de acidez (*a la izquierda*) que indica los cambios del pH desde los endosomas tempranos hasta los lisosomas. La acidificación se consigue por medio del transporte activo de protones hacia el interior de los compartimientos endosómicos.

pre acompaña el reciclaje del receptor. Por ejemplo, el pH bajo del endosoma disocia el hierro de la proteína transportadora de hierro ***transferrina*** pero la transferrina permanece asociada con su receptor. No obstante, una vez que el complejo transferrina-receptor retorna a la superficie celular la transferrina se libera. Con el pH neutro extracelular la transferrina debe volver a fijar hierro para ser reconocida por su receptor y poder fijarse a él. Un mecanismo similar se reconoce para las ***moléculas I y II del complejo mayor de histocompatibilidad*** (*MHC*), que se reciclan hacia la superficie celular con una proteína antigénica foránea unida a ellas (*fig. 2.18b*).

- ***Tanto el receptor como el ligando se degradan.*** Este mecanismo se ha identificado para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor. Al igual que muchas otras proteínas, el EGF se une a su receptor en la superficie celular. El complejo es incorporado y transportado hacia los endosomas tempranos. Allí, el EGF se disocia de su receptor y ambos son clasificados, envasados en MVB diferentes y transferidos hacia el endosoma tardío. Desde allí el ligando y el receptor son transferidos hacia los lisosomas, en donde se degradan (*fig. 2.18c*).
- ***Tanto el receptor como el ligando se transportan a través de la célula.*** Este mecanismo se utiliza para la secreción de ***inmunoglobulinas*** (IgA secretora) hacia la saliva o la secreción de IgG hacia la leche materna. Durante este proceso, que por lo común se denomina ***transcitosis***, las sustancias pueden sufrir modificaciones mientras son transportadas a través de la célula epitelial (*fig. 2-18d*).

Lisosomas

Los lisosomas son orgánulos digestivos que se descubrieron después de haber usado técnicas histoquímicas para detectar sus enzimas

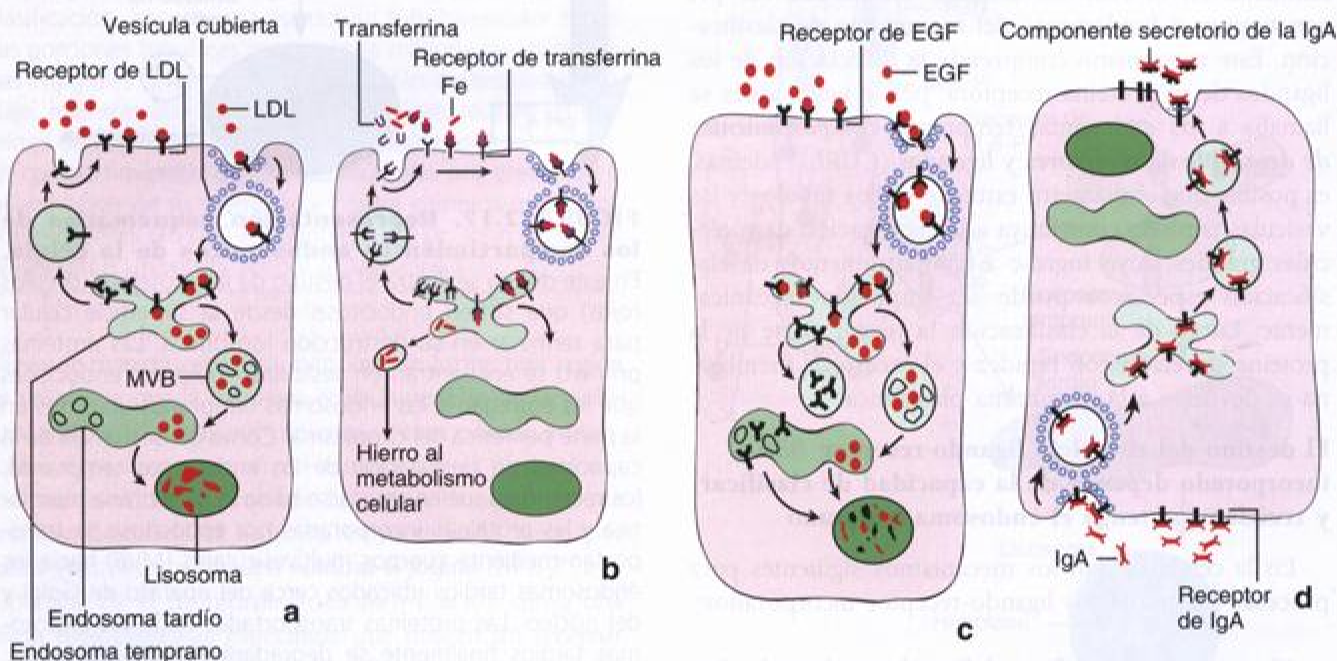


FIGURA 2.18. Destino del receptor y del ligando en la endocitosis mediada por receptores. En esta figura se ilustran cuatro mecanismos principales que determinan el destino de los complejos ligando-receptor incorporados. **a.** El complejo receptor-ligando incorporado se disocia, el receptor se recicla hacia la superficie celular y el ligando se envía hacia los endosomas tardíos para finalmente degradarse en los lisosomas. Este mecanismo es el que usan los complejos de lipoproteínas de baja densidad (LDL)-receptor de LDL, los complejos de insulina-receptor GLUT y diversos complejos de hormonas peptídicas-receptores. *MVB*, cuerpos multivesiculares. **b.** Tanto el receptor como el ligando incorporados se reciclan. No se produce disociación del complejo ligando-receptor y el complejo entero se recicla hacia la superficie. Un ejemplo de uso de este mecanismo es el complejo de hierro-transferrina/receptor de transferrina. Una vez que el hierro (*Fe*) se libera dentro del endosoma, el complejo de transferrina-receptor de transferrina retorna a la superficie celular, en donde se libera la transferrina. **c.** El complejo ligando-receptor incorporado se disocia en el endosoma temprano. El receptor y el ligando libre se envían al compartimiento endosómico tardío para su degradación adicional. Este mecanismo es el que usan muchos factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento epidérmico [EGF]/receptor de EGF). **d.** El complejo ligando-receptor incorporado atraviesa la célula. No hay disociación y el complejo entero sufre transcitosis para ser liberado en un sitio diferente de la superficie celular. Este mecanismo se usa durante la secreción de inmunoglobulinas (IgA secretora) hacia la saliva. El complejo de anticuerpo IgA-receptor de IgA se incorpora desde la superficie basal de las células secretoras de la glándula salival y luego se secreta desde la superficie apical.

Los *lisosomas* son orgánulos con abundancia de enzimas hidrolíticas como las proteasas, las nucleasas, las glucosidasas, las lipasas y las fosfolipasas. Tienen a su cargo la degradación de las macromoléculas derivadas de los mecanismos endocíticos así como de la célula misma en un proceso conocido como *autofagia* (que es la eliminación de componentes citoplasmáticos, en particular de orgánulos limitados por membrana, por digestión dentro de los lisosomas).

La primera teoría sobre la biogénesis lisosómica, formulada hace casi medio siglo, sostenía que los lisosomas se originaban como orgánulos completos y funcionales por brotación desde el aparato de Golgi. Estos lisosomas recién formados recibieron el nombre de *lisosomas primarios*, en contraste con los **lisosomas secundarios**, que ya se habían fusionado con endosomas. Sin embargo, la teoría de los lisosomas primarios y secundarios tiene poca validez conforme los datos de las nuevas investigaciones permiten un mayor conocimiento de los detalles sobre los mecanismos de secreción proteica y sobre el destino de las vesículas endocíticas.

Los lisosomas poseen una membrana singular que es resistente a la digestión hidrolítica que ocurre en su luz

Los lisosomas contienen un conjunto de enzimas hidrolíticas y están limitados por una membrana singular que resiste la hidrólisis por sus propias enzimas (*fig. 2.19*). La membrana lisosómica tiene una estructura fosfolipídica no habitual provista de colesterol y un lípido exclusivo llamado *ácido liso-bifosfatídico*. La mayor parte de las proteínas estructurales de la membrana lisosómica se clasifican en ***proteínas de membrana asociadas con lisosomas*** (***lamp***), ***glucoproteínas de la membrana lisosómica*** (***lgp***) y ***proteínas integrales de la membrana lisosómica*** (***limp***). Las lamp, las lgp y las limp representan más del 50% del total de las proteínas de la membrana lisosómica y están muy glucosiladas en la superficie luminal. Esta última superficie está cubierta casi totalmente por moléculas de sacáridos, lo que protege a estas proteínas de la digestión por las enzimas hidrolíticas. El ácido liso-bifosfatídico de la membrana lisosómica desempeñaría un papel importante en la restricción de la actividad de las enzimas hidrolíticas dirigida contra la membrana. La misma familia de proteínas se detecta también en los endosomas tardíos. Además, los lisosomas y los endosomas tardíos poseen ***bombas de protones*** (H^+) que transportan iones H^+ hacia la luz del orgánulo para mantener un pH bajo (~4,7). La membrana lisosómica también contiene ***proteínas transportadoras*** que transportan los productos finales de la digestión (aminoácidos, sacáridos, nucleótidos) hacia el citoplasma, en donde se utilizan en los procesos sintéticos de la célula o sufren exocitosis. Todas las proteínas de membrana destinadas a los lisosomas (y endosomas tardíos) se sintetizan en el RER y luego pasan al aparato de Golgi para su clasificación. La señal de orientación para las proteínas integrales de la membrana consiste en un dominio C-terminal citoplasmático corto, que es reconocido por complejos proteicos de adaptina y envasado en vesículas con cubierta de clatrina. Estas proteínas alcanzan su destino mediante uno de dos mecanismos:

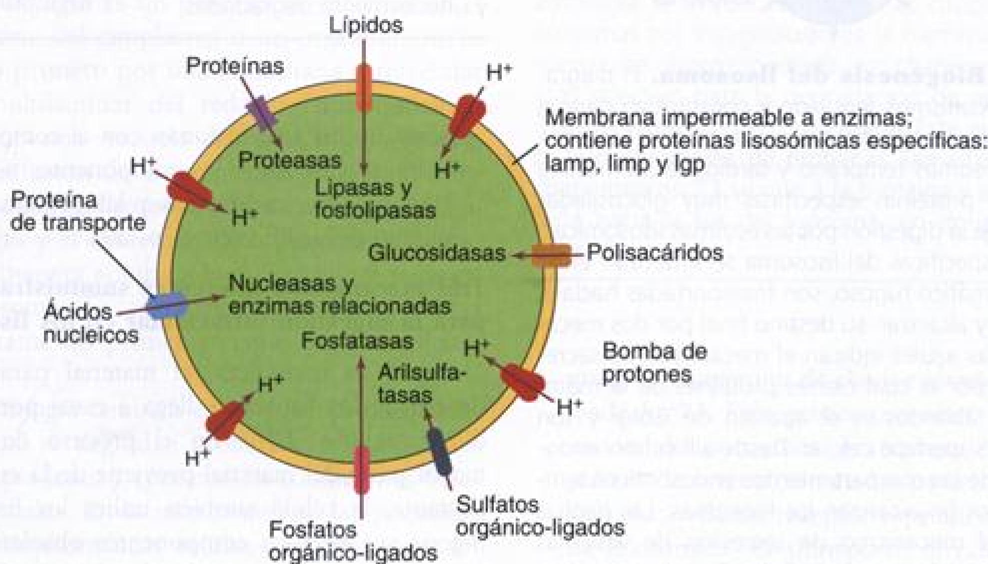


FIGURA 2.19. Representación esquemática de un lisosoma. El dibujo incluye los nombres de algunos grupos importantes de enzimas que están en su interior y de sus respectivos sustratos. También se ilustran las principales proteínas específicas de la membrana lisosómica, lo mismo que algunas proteínas asociadas con el transporte a través de la membrana.

- En el *mecanismo de secreción constitutiva* las limp abandonan el aparato de Golgi en vesículas con cubierta y son enviadas hacia la superficie celular. Desde allí son incorporadas por endocitosis y, a través de los compartimientos endosómicos temprano y tardío, llegan finalmente a los lisosomas (*fig. 2.20*).
- En el *mecanismo de secreción de vesículas cubiertas derivadas del Golgi* las limp, después de ser clasificadas y envasadas, abandonan el aparato de Golgi en vesículas con cubierta de clatrina (véase fig. 2.20). Estas vesículas de transporte son enviadas al endosoma tardío y se fusionan con él como resultado de la interacción entre los componentes v-SNARE específicos de los endosomas y las proteínas de acoplamiento t-SNARE (véase p. 39).

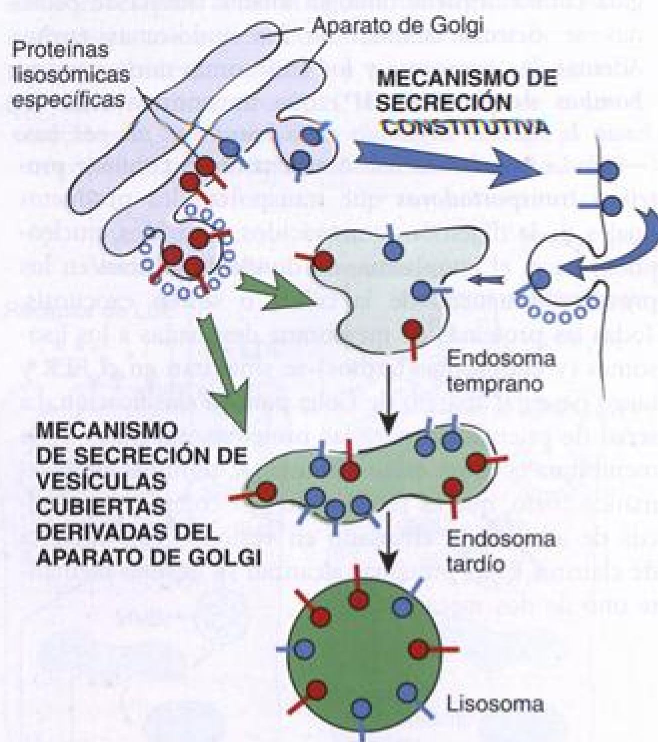


FIGURA 2.20. Biogénesis del lisosoma. El diagrama ilustra los mecanismos regulado y constitutivo para el envío de las proteínas específicas de la membrana lisosómica hacia los endosomas temprano y tardío. La membrana lisosómica posee proteínas específicas muy glucosiladas que la protegen de la digestión por las enzimas lisosómicas. Estas proteínas específicas del lisosoma se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso, son transportadas hacia el aparato de Golgi y alcanzan su destino final por dos mecanismos. Las *flechas azules* indican el mecanismo de secreción constitutivo por el cual ciertas proteínas de la membrana lisosómica abandonan el aparato de Golgi y son enviadas hacia la superficie celular. Desde allí sufren endocitosis y, a través de los compartimientos endosómicos temprano y tardío, por fin alcanzan los lisosomas. Las *flechas verdes* señalan el mecanismo de secreción de vesículas cubiertas derivadas del aparato de Golgi. En este caso otras proteínas lisosómicas, después de haber sido clasificadas y envasadas, abandonan el aparato de Golgi en vesículas con cubierta de clatrina para fusionarse con los endosomas temprano y tardío.

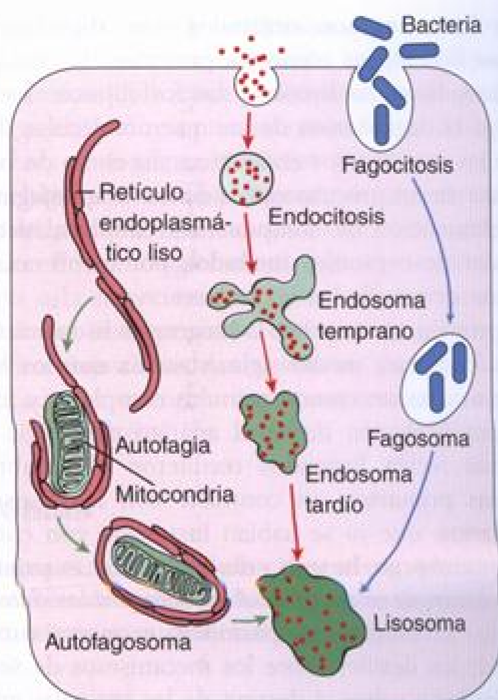


FIGURA 2.21. Mecanismos de entrega de material para la digestión a los lisosomas. La mayor parte del material para digestión proviene de la endocitosis (*flechas rojas*). Consiste en partículas extracelulares pequeñas que se incorporan tanto por endocitosis simple como por endocitosis mediada por receptores. Las partículas extracelulares grandes, como las bacterias o los detritos celulares, se envían a los lisosomas mediante el mecanismo de la fagocitosis (*flechas azules*). La célula también utiliza los lisosomas para digerir sus propias proteínas y otras partículas intracelulares mediante el mecanismo de la autofagia (*flechas verdes*). Las partículas intracelulares son aisladas de la matriz citoplasmática por las membranas del retículo endoplasmático, transportadas hacia los lisosomas y ulteriormente degradadas.

Tres mecanismos diferentes suministran material para la digestión intracelular en los lisosomas

Según su naturaleza, el material para la digestión dentro de los lisosomas llega a estos por mecanismos diferentes (*fig. 2.21*). En el proceso de digestión la mayor parte del material proviene de la endocitosis; no obstante, la célula también utiliza los lisosomas para digerir sus propios componentes obsoletos, orgánulos que no funcionan y moléculas innecesarias. Hay tres mecanismos para la digestión:

- Las *partículas extracelulares grandes*, como bacterias, detritos celulares y otros materiales extraños,

ingresan por el proceso llamado fagocitosis. Un *fagosoma,* formado al incorporarse el material en el citoplasma, se fusiona luego con un lisosoma para producir un *fagolisosoma.*

- Las ***partículas extracelulares pequeñas,*** como proteínas extracelulares, proteínas de la membrana plasmática y complejos ligando-receptor, ingresan por pinocitosis y endocitosis mediada por receptores. Estas partículas siguen la vía endocítica a través de los compartimientos endosómicos temprano y tardío y por último son enviadas a los lisosomas para su degradación.
- Las ***partículas intracelulares,*** como orgánulos enteros, proteínas citoplasmáticas y otros componentes celulares, son aisladas de la matriz citoplasmática por membranas del retículo endoplasmático, transportadas hacia los lisosomas y degradadas en el proceso denominado ***autofagia*** (véase después).

Además, algunas células (p. ej., los osteoclastos que participan en la resorción ósea y los neutrófilos que intervienen en la inflamación aguda) pueden liberar las enzimas lisosómicas directamente hacia el espacio extracelular para digerir componentes de la matriz extracelular.

Las proteínas citoplasmáticas y los orgánulos también son sustratos para la degradación lisosómica en el proceso de autofagia

Varias proteínas citosólicas, orgánulos y otras estructuras celulares pueden degradarse en los lisosomas (*fig. 2.22*). Por lo general este proceso se divide en tres mecanismos bien caracterizados:

- La ***macroautofagia*** es un proceso inespecífico en el que una parte del citoplasma o un orgánulo entero es rodeado primero por una membrana intracelular doble o multilaminar del retículo endoplasmático para formar una vacuola llamada ***autofagosoma.*** Luego de la fusión de la membrana externa con un lisosoma (***autofagolisosoma***), la membrana interna se desintegra y el contenido de la vacuola se degrada de una manera similar a la que se comprueba en el fagolisosoma. La macroautofagia ocurre en el hígado durante las primeras etapas de la inanición (*fig. 2.23*).
- La ***microautofagia*** también es un proceso inespecífico en el cual se degradan proteínas citoplasmáticas en un proceso lento y continuo en condiciones fisiológicas normales. En la microautofagia las pequeñas proteínas citoplasmáticas solubles se introducen en los lisosomas por invaginación de la membrana lisosómica.
- El ***transporte directo mediado por chaperonas*** hacia los lisosomas es el único proceso selectivo de degradación proteica y requiere la colaboración de una

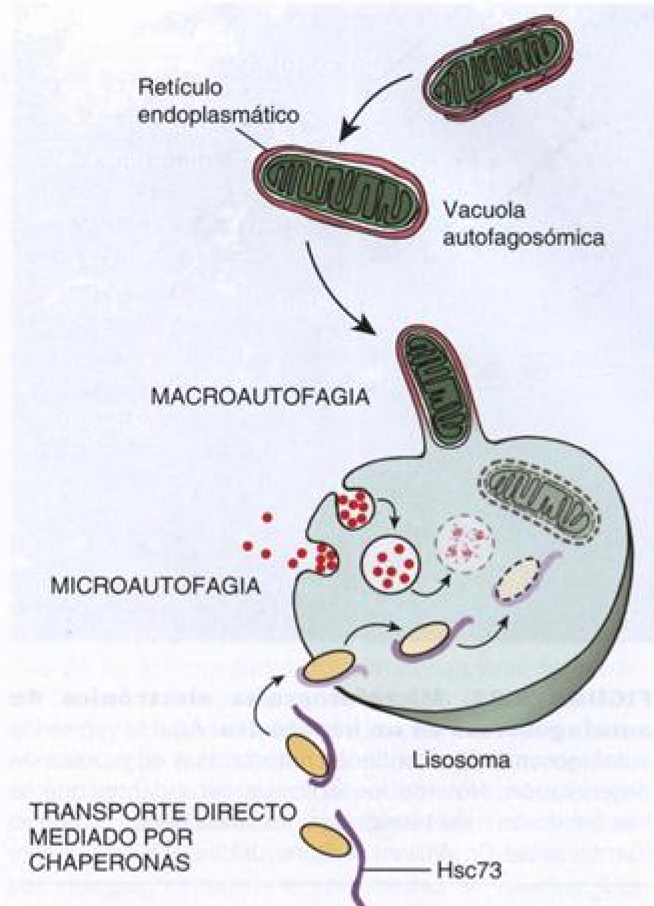


FIGURA 2.22. Tres mecanismos autofágicos para la degradación de componentes citoplasmáticos. En la *macroautofagia* una parte del citoplasma o un orgánulo completo se rodea de una membrana intracelular del retículo endoplasmático para formar una vacuola autofagosómica. Después de la fusión con un lisosoma, el contenido de la vacuola se degrada. En la *microautofagia* se introducen proteínas citoplasmáticas en los lisosomas por invaginación de la membrana lisosómica. El *transporte directo mediado por chaperonas* es el proceso más selectivo para la degradación de proteínas citoplasmáticas específicas en el lisosoma. Este mecanismo requiere la colaboración de proteínas llamadas chaperonas. La chaperona hsc73 se une a la proteína y ayuda a transportarla hacia la luz del lisosoma, en donde finalmente se degrada.

proteína chaperona de choque térmico específica llamada ***hsc73.*** Este proceso se activa durante la privación de nutrientes y requiere la presencia de señales de orientación en las proteínas que se van a degradar y de un receptor específico en la membrana lisosómica. El transporte directo mediado por chaperonas se parece al proceso de importación proteica hacia varios otros orgánulos celulares: la hsc73 se une a la proteína y contribuye a su transporte a través de la membrana lisosómica hacia la luz del lisosoma, en donde finalmente se degrada.

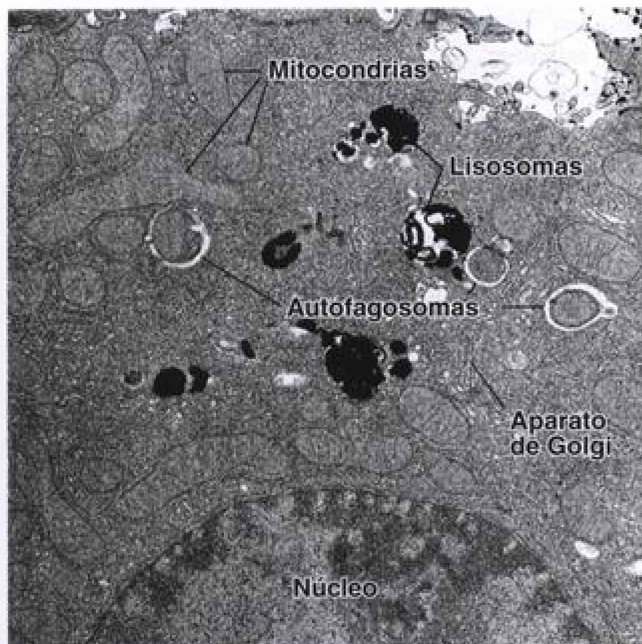


FIGURA 2.23. Microfotografía electrónica de autofagosomas en un hepatocito. Aquí se ven varios autofagosomas que contienen mitocondrias en proceso de degeneración. Nótense los lisosomas circundantes que se han teñido con una técnica para fosfatasa ácida. 12 600 ×. (Gentileza del Dr. William A. Dunn, Jr.)

La autofagia mediada por chaperonas tiene a su cargo la degradación de alrededor del 30% de las proteínas citoplasmáticas en órganos como el hígado o los riñones.

Los lisosomas de algunas células son reconocibles con el microscopio óptico por su cantidad, su tamaño y su contenido

Los gránulos azurófilos abundantes de los ***neutrófilos*** (*leucocitos polimorfonucleares neutrófilos*) son lisosomas y se reconocen en aglomeraciones por su tinción específica. En los macrófagos con frecuencia se ven lisosomas que contienen partes de células destruidas y bacterias fagocitadas.

La degradación hidrolítica del contenido de los lisosomas a menudo produce una vacuola repleta de detritos llamada ***cuerpo residual*** que puede permanecer allí durante toda la vida de la célula. En las neuronas, por ejemplo, los cuerpos residuales reciben el nombre de *pigmento de desgaste* o gránulos de lipofuscina. Los cuerpos residuales constituyen una característica normal del envejecimiento celular. La falta de ciertas enzimas lisosómicas puede ocasionar la acumulación patológica de sustrato no digerido en los cuerpos residuales, lo que puede provocar varios trastornos llamados en forma colectiva ***enfermedades por almacenamiento lisosómico*** (véase el recuadro 2.1).

Retículo endoplasmático rugoso

El sistema de síntesis proteica de la célula está compuesto por el retículo endoplasmático rugoso y los ribosomas

El citoplasma de diversas células cuya principal función es sintetizar proteínas se tiñe intensamente con los colorantes básicos. La tinción basófila se debe a la presencia de RNA. La parte del citoplasma que se tiñe con el colorante básico se denomina ***ergastoplasma***. En las células secretoras, por ejemplo las células acinosas pancreáticas, el ergastoplasma es la imagen microscópica óptica del orgánulo llamado ***retículo endoplasmático rugoso*** (***RER***).

Con el MET el RER aparece como una serie de sacos membranosos aplanados e interconectados, llamados ***cisternas***, con partículas adosadas a toda la superficie externa de la membrana (*fig.* 2.24). Estas partículas, denominadas ***ribosomas***, están adheridas a la membrana del RER por proteínas de acoplamiento ribosómico. Los ribosomas miden 15 a 20 nm de diámetro y contienen RNA y proteínas. En muchos casos el RER es continuo con la membrana externa de la envoltura nuclear (véase después). Los grupos de ribosomas forman sucesiones espiraladas cortas llamadas ***polirribosomas*** o ***polisomas*** (*fig.* 2.25) en las cuales muchos ribosomas están adheridos a una hebra (molécula) de ***RNA mensajero*** (***mRNA***).

La síntesis proteica comprende los procesos de transcripción y traducción

La producción de proteínas por la célula comienza con la ***transcripción***, en la que el código genético para una proteína se transcribe desde el DNA hacia un mRNA. La transcripción es seguida por la ***traducción***, en la cual el mensaje codificado contenido en el mRNA se "lee" para formar un polipéptido. Una sola molécula típica de mRNA puede unirse a muchos ribosomas, que quedan separados por una distancia mínima de 80 nucleótidos, con lo que se forma un complejo polirribosómico o ***polisoma***. Un polisoma puede traducir una sola molécula de mRNA y producir muchas copias de una proteína particular al mismo tiempo.

Los polisomas del RER sintetizan proteínas para la exportación desde la célula y proteínas integrales de la membrana plasmática

Conforme las cadenas polipeptídicas son sintetizadas por los polisomas unidos a la membrana, la proteína es inyectada en la luz de la cisterna, en donde puede sufrir modificaciones adicionales, concentrarse o ser transportada hacia otra parte de la célula en los canales continuos del RER. El RER está particularmente bien desarrollado en las células que sintetizan proteínas destinadas a la exportación (células secretoras) y en las

Recuadro 2.1 Correlación clínica: enfermedades por almacenamiento lisosómico

Se han identificado varios trastornos genéticos en personas con mutaciones en los genes codificadores de enzimas lisosómicas. Estas enfermedades, denominadas ***enfermedades por almacenamiento lisosómico***, se caracterizan por la aparición de lisosomas disfuncionales. En la mayoría de los casos la proteína defectuosa es una enzima hidrolítica o su cofactor; con menos frecuencia el defecto se encuentra en proteínas de la membrana lisosómica o en proteínas que intervienen en la clasificación, la orientación y el transporte de las proteínas lisosómicas. La consecuencia es una acumulación en las células de los productos específicos que las enzimas lisosómicas normalmente usan como sustratos en sus reacciones. Estos productos no digeridos acumulados interfieren sobre la función normal de la célula y la llevan a la muerte.

En la actualidad hay 49 de estos trastornos conocidos y la incidencia colectiva es de alrededor de 1 cada 7 000 nacidos vivos. La expectativa de vida a través de todo el grupo es 15 años. La primera de estas enfermedades fue descrita en 1881 por el oftalmólogo británico Warren Tay, que informó sobre manifestaciones de anomalías retinianas en un lactante de 12 meses con signos neuromusculares graves. En 1896 el neurólogo estadounidense Bernard Sachs describió un paciente con síntomas oculares semejantes a los que Tay había encontrado antes. Hoy esta enfermedad se conoce como ***enfermedad de Tay-Sachs***. Su causa es la falta de una galactosidasa lisosómica (β-hexosaminidasa) en las neuronas. El producto, gangliósido GM_2, se encuentra dentro de estructuras laminillares concéntricas en cuerpos residuales que se acumulan en la célula e interfieren sobre su funcionamiento normal.

Los niños nacidos con enfermedades por almacenamiento lisosómico suelen parecer normales al nacer pero pronto muestran signos clínicos de la enfermedad. Con frecuencia experimentan crecimiento lento, muestran cambios en los rasgos faciales y adquieren deformidades óseas y articulares que conducen a restricciones importantes del movimiento de las extremidades. Pueden perder habilidades ya adquiridas como el habla y la capacidad de aprender. Es posible que aparezcan problemas de conducta y retraso mental. Son propensos a sufrir infecciones pulmonares frecuentes y cardiopatía. En algunos niños está aumentado el tamaño de las vísceras, como el hígado y el bazo (hepatoesplenomegalia). Las enfermedades por almacenamiento lisosómico más frecuentes en los niños son la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hurler (MPS I), el síndrome de Hunter (MPS II) y la enfermedad de Pompe.

Hasta no hace mucho estas enfermedades se consideraban trastornos neurodegenerativos sin ninguna posibilidad de tratamiento. En las dos últimas décadas se ha logrado un éxito limitado en el tratamiento de los síntomas de las enfermedades por almacenamiento lisosómico. Se ha dedicado mucho esfuerzo a la investigación genética y al desarrollo de métodos para reponer las enzimas faltantes que causan las diversas formas de esta enfermedad. La terapia de reposición enzimática, que requiere la inyección de una enzima elaborada artificialmente, está disponible para algunas enfermedades, como por ejemplo cistinosis y la enfermedad de Gaucher. Las enzimas también se han administrado mediante el trasplante de una médula ósea que contenía los genes normales de una persona no afectada. En el futuro la combinación de tratamientos nuevos como la transferencia de genes codificadores de las proteínas lisosómicas normales en las células de las personas afectadas (terapia génica) y el desarrollo de pruebas diagnósticas para los neonatos permitirá la detección precoz y el tratamiento exitoso de estas enfermedades.

CUADRO DEL RECUADRO 2.1 Reseña de las enfermedades por almacenamiento lisosómico más frecuentes

Enfermedad	Deficiencia proteica	Producto acumulado (o proceso defectuoso)
Trastornos de la degradación de los esfingolípidos		
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucosilceramida
Enfermedad de Tay-Sachs	β-hexosaminidasa, subunidad α	Gangliósido GM_2
Enfermedad de Sandhoff	β-hexosaminidasa, subunidad β	Gangliósido GM_2, oligosacáridos
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Gal-ceramida, gal-esfingosina
Enfermedad de Niemann-Pick A,B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Trastornos de la degradación de las glucoproteínas		
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	Oligosacáridos N-ligados
α-manosidosis	α-manosidasa	α-manósidos
Trastornos de la degradación de los glucosaminoglucanos		
Síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis I, MPS I)	α-L-iduronidasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato
Síndrome de Hunter (MPS II)	L-iduronato sulfatasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS IV)	GalNac 4-sulfatasa/arilsulfatasa B	Dermatán sulfato
Otros trastornos por deficiencia monoenzimática		
Enfermedad de Pompe (glucogenosis II)	α-1,4-glucosidasa	Glucógeno
Enfermedad de Wolman (xantomatosis familiar)	Lipasa ácida	Ésteres del colesterol, triacilgliceroles
Trastornos de la biogénesis lisosómica		
Enfermedad de células de inclusión (células I), mucolipidosis II	GlcNac-1-fosfotransferasa (GlcNacPTasa); conduce a defectos en la clasificación de la mayoría de las enzimas hidrolíticas solubles del lisosoma	Faltan las hidrolasas lisosómicas en los lisosomas
Trastornos de la membrana lisosómica		
Enfermedad de Danon	LAMP2	Hay vesículas autofágicas
Cistinosis	Cistinosina (transportador de cistina)	Cistina

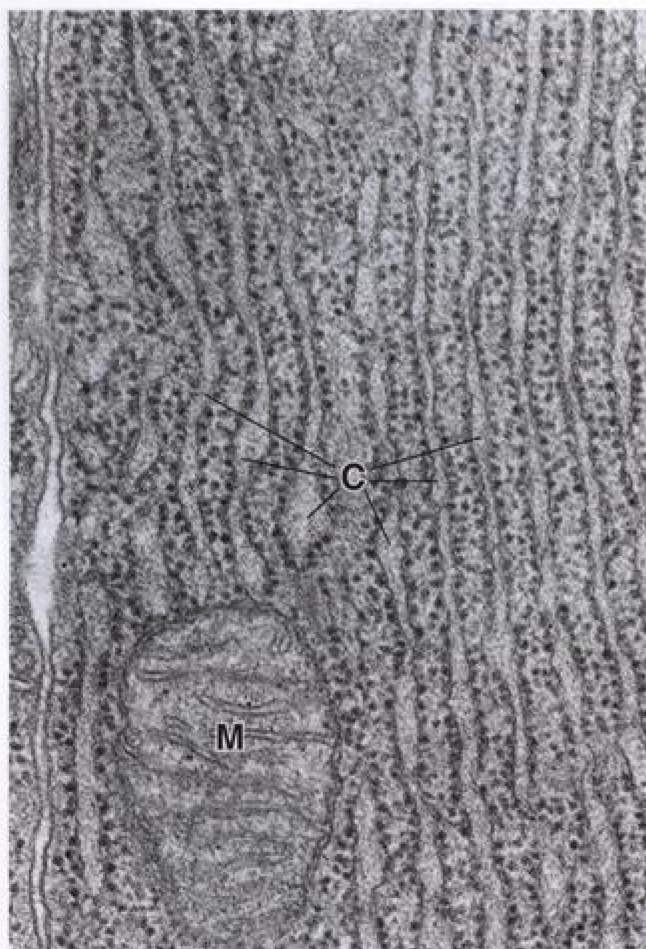


FIGURA 2.24. Microfotografía electrónica del retículo endoplasmático rugoso (RER). En esta imagen de una célula principal del estómago se ve que las cisternas (*C*) del RER están muy juntas y son paralelas entre sí. En la superficie citoplasmática de la membrana que limita las cisternas hay polirribosomas. La imagen de membranas repletas de ribosomas adosados es el origen de la denominación *retículo endoplasmático rugoso*. En el citoplasma hay algunos ribosomas libres. *M*, mitocondria. 50 000 ×.

células con gran cantidad de membrana plasmática, como las neuronas. Entre las células secretoras se encuentran las células glandulares, los fibroblastos, los plasmocitos, los odontoblastos, los ameloblastos y los osteoblastos. Sin embargo, el RER no se limita a las células secretoras y las neuronas. Prácticamente todas las células del organismo contienen cisternas de RER. No obstante, estas cisternas pueden ser escasas (un reflejo de la cantidad de secreción proteica) y estar dispersas de modo que con el microscopio óptico no aparecen como regiones de basofilia.

En concordancia con la observación de que el RER está muy bien desarrollado en las células secretoras activas, las proteínas de secreción son sintetizadas con exclusividad por los ribosomas del RER. No obstante, en todas las células los ribosomas del RER sintetizan proteínas que se convertirán en componentes permanentes del lisosoma, el aparato de Golgi, el RER o la envoltura nuclear (estas estructuras se comentan más adelante) o en componentes integrales de la membrana plasmática.

Las proteínas de secreción y las proteínas integrales de la membrana plasmática tienen adheridos péptidos de señal

Si la proteína que se va a sintetizar tiene como destino la exportación o va a convertirse en parte de la membrana plasmática el primer grupo de aminoácidos unidos entre sí forma un ***péptido señal*** (*secuencia de*

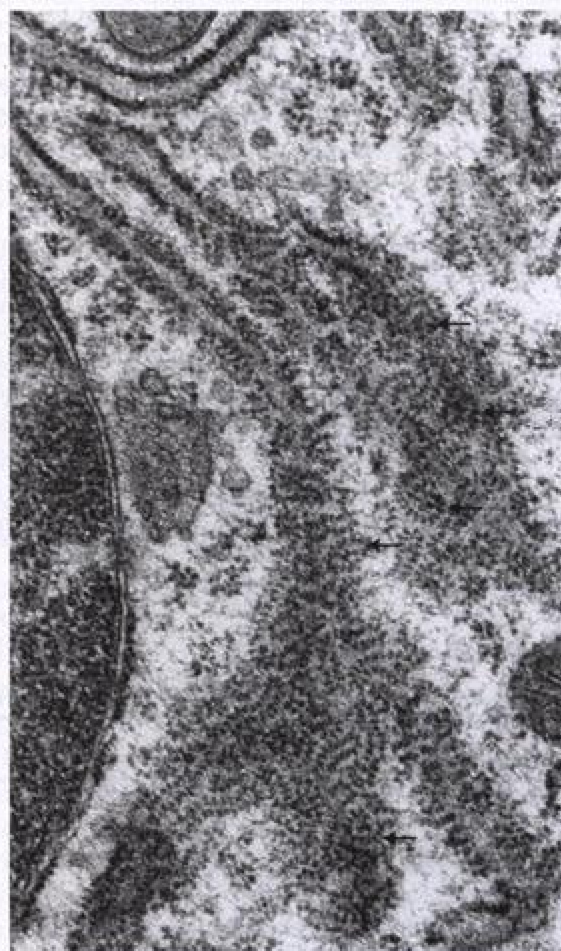


FIGURA 2.25. Microfotografía electrónica del RER y de complejos de polirribosomas. En esta imagen se ve un pequeño sector del RER seccionado en dos planos y adyacente al núcleo. El retículo está curvado dentro del corte. Por lo tanto, en los ángulos superiores izquierdo y derecho las membranas del retículo se seccionaron transversalmente. En el centro de la foto el RER describe una curva y se ve de frente la superficie de la cisterna. Los conjuntos múltiples de puntos electrondensos organizados en espiral (*flechas*) son hileras de ribosomas reunidos en complejos llamados polirribosomas, que están ocupados en la traducción activa de moléculas de mRNA. 38 000 ×.

señal) hidrófobo que se une a un receptor en la membrana del RER (*fig. 2.26*). Cuando el ribosoma (polisoma) se une a la membrana del RER el péptido señal, o una secuencia ulterior, indica al péptido recién formado que atraviese la membrana hacia la luz de la cisterna del RER. En las proteínas de secreción simples el polipéptido continúa introduciéndose en la luz mientras es sintetizado. En las proteínas integrales de membrana, hay secuencias a lo largo del polipéptido que indican a la proteína en formación que atraviese la membrana de afuera hacia adentro y de adentro hacia afuera varias veces para crear los dominios (regiones) funcionales que tendrá en su membrana de destino.

Las proteínas de secreción atraviesan la membrana del RER hacia su luz, en donde son modificadas y almacenadas

El dominio de señal hidrófobo de una proteína de secreción en formación se fija a un receptor en la membrana del RER; conforme progresa la síntesis la proteína se inserta en la membrana y la atraviesa. Este proceso se conoce como introducción ***cotraduccional*** de la proteína en el RER. Si la proteína en formación no debe atravesar por completo la membrana un nuevo dominio de señal hidrófobo detiene el proceso de transporte y fija la proteína a la membrana en ese sitio.

Una vez completada la síntesis de la proteína el ribosoma se desprende de la membrana del RER y queda libre de nuevo en el citoplasma. La región de la proteína neoformada que se extiende hacia la luz del RER es modificada por enzimas que hay allí; estas modificaciones comprenden glucosilación central, formación de enlaces de hidrógeno internos y de puentes disulfuro, plegamiento de la proteína neosintetizada y armado parcial de subunidades. El RER también tiene a su cargo el control de calidad en el proceso de producción de proteínas. Si la proteína recién sintetizada no sufre las modificaciones adecuadas no puede abandonar el RER.

Con excepción de las pocas proteínas que permanecen como residentes permanentes de las membranas del RER y de las proteínas secretadas por el mecanismo constitutivo, las proteínas neosintetizadas pasan normalmente al aparato de Golgi en pocos minutos. En las células en las que el mecanismo de secreción constitutiva es dominante, a saber, plasmocitos y fibroblastos en desarrollo, las proteínas de síntesis reciente se acumulan en las cisternas del RER, lo que determina que estas se dilaten y se distiendan.

Los coatómeros median el tránsito bidireccional entre el RER y el aparato de Golgi

Los datos experimentales indican que en el transporte de las proteínas desde el RER y hacia el RER participan dos clases de vesículas cubiertas. Una cubierta proteica similar a la clatrina rodea las vesículas que

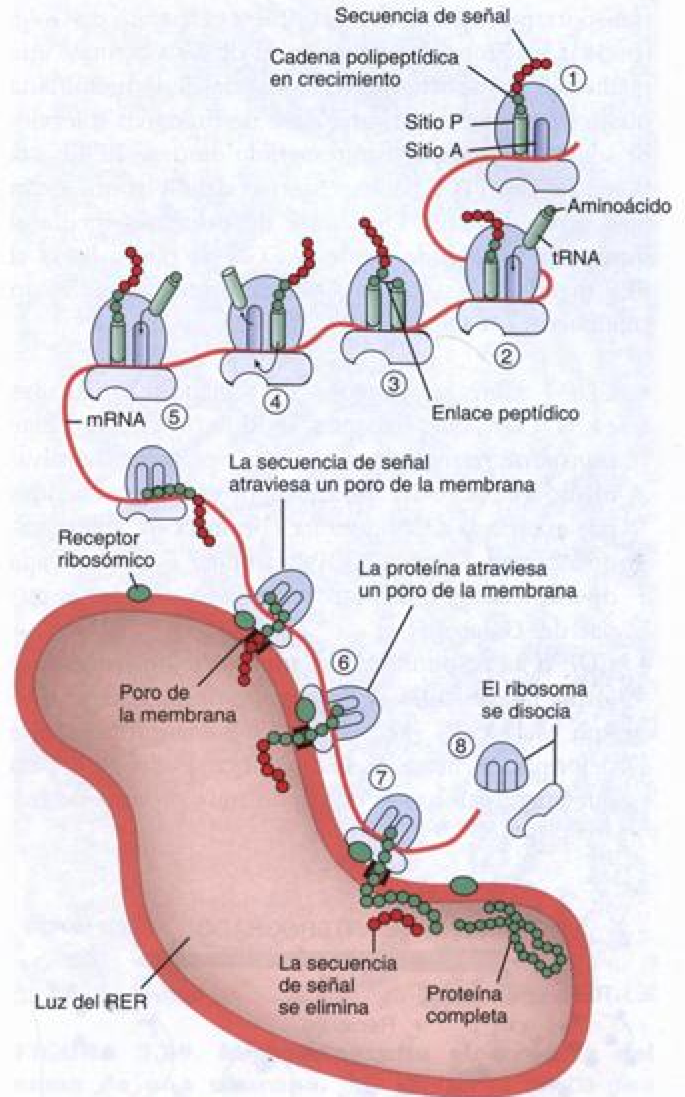


FIGURA 2.26. Reseña de los acontecimientos que tienen lugar durante la síntesis proteica. Antes de que se produjeran los acontecimientos ilustrados aquí el DNA se había transcrito en mRNA y las subunidades ribosómicas mayor y menor se habían ensamblado para formar un ribosoma. Obsérvese que el ribosoma tiene dos sitios de unión: el sitio P y el sitio A. 1) El RNA de transferencia (tRNA) con una cadena peptídica en crecimiento (verde) está unido al sitio P del ribosoma. Los aminoácidos iniciales de la proteína naciente constituyen la secuencia de señal (*en rojo*). 2) Un tRNA entrante que trae consigo un aminoácido se une al sitio A. 3) Se forma un enlace peptídico entre el último aminoácido de la cadena peptídica en crecimiento y el nuevo aminoácido traído al ribosoma por el tRNA entrante. 4) El tRNA previo se libera del sitio P. 5) El "nuevo" tRNA con la cadena peptídica en crecimiento se transloca al sitio P y el ribosoma se desplaza a lo largo del mRNA. 6) El ribosoma se fija al receptor ribosómico en la membrana del RER y, luego del reconocimiento de las proteínas del poro de la membrana, la secuencia de señal se transloca hacia la luz del RER. 7) Por la acción enzimática de una peptidasa de señal, la secuencia de señal se separa del péptido. 8) Cuando el ribosoma reconoce el codón de terminación (stop codon) la síntesis finaliza y las dos subunidades ribosómicas se disocian del mRNA y de la superficie del RER.

transportan proteínas entre el RER y el aparato de Golgi (p. 36). Sin embargo, a diferencia de las clatrinas, que median el transporte bidireccional desde la membrana plasmática y hacia ella, una clase de proteínas interviene sólo en el ***transporte anterógrado*** desde el RER hacia la red *cis*-Golgi (CGN), las cisternas del Golgi que están más cerca del RER. Otra clase de proteínas media el ***transporte retrógrado*** desde la CGN de nuevo hacia el RER (*fig. 2.27*). Estas dos clases de proteínas se llaman ***coatómeros*** o ***COP***:

- ***COP-I*** cubre las vesículas de transporte originadas en la CGN que retornan al RER (*fig. 2.28a*). Este ***transporte retrógrado*** media una operación de salvamento que devuelve al RER las proteínas transferidas por error a la CGN durante el transporte anterógrado normal. Además, COP-I también está encargada de mantener el transporte retrógrado entre las cisternas del Golgi.
- ***COP-II*** es responsable del ***transporte anterógrado*** y forma las vesículas de transporte del RER cuyo destino es la CGN (*fig. 2.28b*). COP-II contribuye a la deformación física de las membranas del RER para que aparezcan brotes de curvas muy pronunciadas y

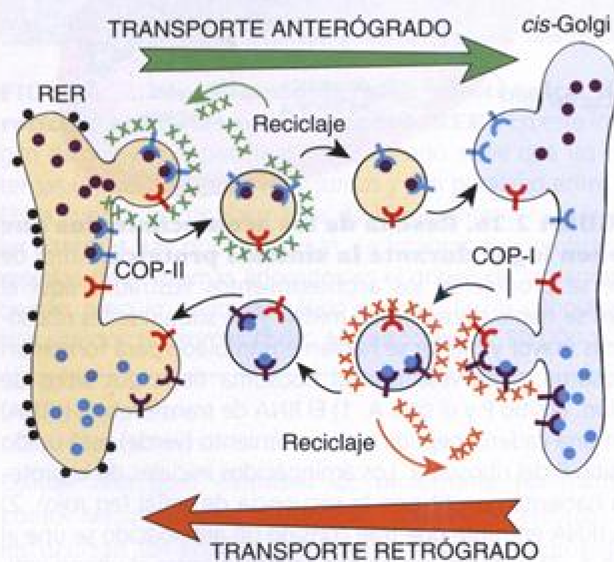
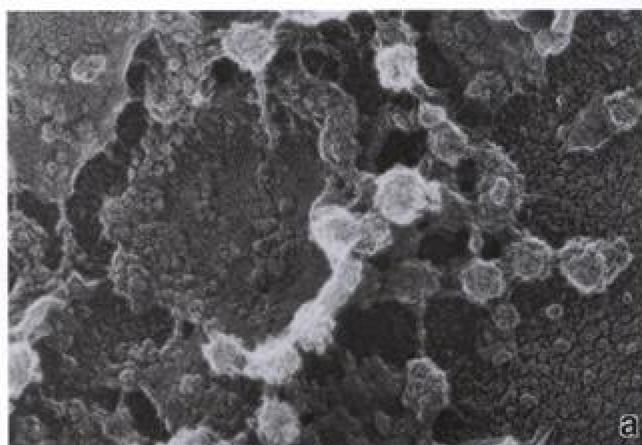


FIGURA 2.27. Transporte anterógrado y retrógrado entre el RER y la red cis-Golgi. Dos clases de vesículas cubiertas participan en el transporte de proteínas hacia el RER y desde el RER. Estas vesículas están revestidas por los complejos de proteínas de cubierta COP-I y COP-II, respectivamente. COP-II interviene en el transporte anterógrado desde el RER hacia la red *cis*-Golgi (CGN) y COP-I participa en el transporte retrógrado desde la CGN hacia el RER. Después de la formación de una vesícula los componentes de su cubierta se disocian y se reciclan hacia su sitio de origen. La cubierta de proteína COP I también interviene en el transporte retrógrado entre las cisternas dentro del aparato de Golgi (véase fig. 2.13).



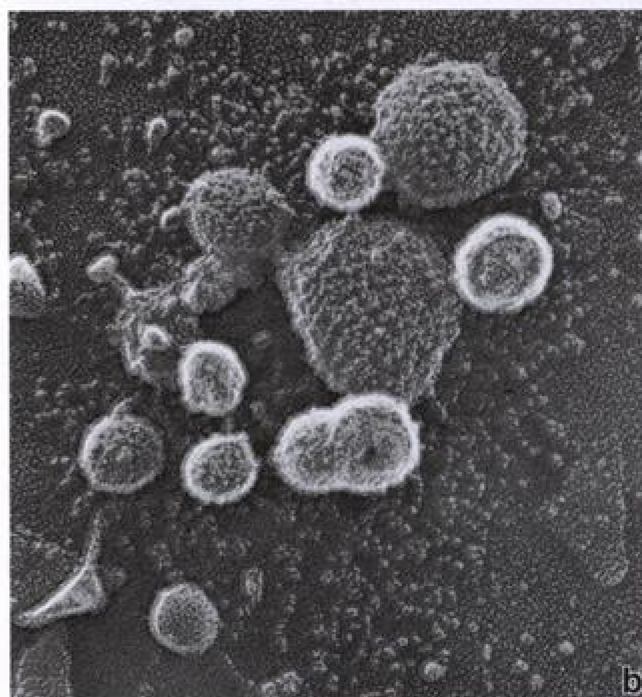


FIGURA 2.28. Microfotografía electrónica de vesículas con cubiertas de COP-I y COP-II. a. Aquí aparecen las vesículas con cubierta de COP-I que inician el transporte retrógrado desde la red *cis*-Golgi hacia el RER. En esta imagen de una muestra preparada según la técnica de congelación rápida y grabado profundo son visibles la estructura de la red *cis*-Golgi y las vesículas que emergen de ella. 27 000 ×. **b.** Imagen de las vesículas con cubierta de COP-II que son responsables del transporte anterógrado. Obsérvese que la superficie de la cubierta de estas vesículas es diferente de la de las vesículas con cubierta de clatrina. 50 000 ×. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

a la separación ulterior de las vesículas de la membrana del RER. La mayoría de las proteínas producidas en el RER utilizan vesículas con cubierta de COP-II para alcanzar la CGN.

Poco después de la formación de las vesículas con cubierta de COP-I o de COP-II las cubiertas se disocian

de las vesículas recién formadas, lo que permite que estas últimas se fusionen con su diana. Después los componentes de las cubiertas son reciclados hacia sus sitios de origen.

Los ribosomas "libres" sintetizan proteínas que permanecerán en la célula como elementos citoplasmáticos estructurales o funcionales

La basofilia citoplasmática también se asocia con células que producen grandes cantidades de proteínas que permanecerán en su interior. Los ejemplos de estas células y sus productos son los eritrocitos en formación (hemoglobina), las células musculares en desarrollo (proteínas contráctiles actina y miosina), las neuronas (neurofilamentos) y los queratinocitos de la piel (queratina). Además, la mayoría de las enzimas de la mitocondria son sintetizadas por los polisomas libres y transferidas a ese orgánulo.

La basofilia en estas células, que antes se llamaba *ergastoplasma*, es consecuencia de la gran cantidad de RNA que hay en el citoplasma. En este caso los ribosomas y los polisomas están "libres" en el citoplasma, es decir que no están adheridos a membranas del retículo endoplasmático. Los grandes corpúsculos basófilos de las neuronas, llamados corpúsculos de Nissl, consisten en el RER y una cantidad abundante de ribosomas libres (*fig. 2.29*). Todos los ribosomas contienen RNA; los responsables de la tinción basófila del citoplasma son los grupos fosfato del RNA de los ribosomas y no los componentes membranosos del retículo endoplasmático.

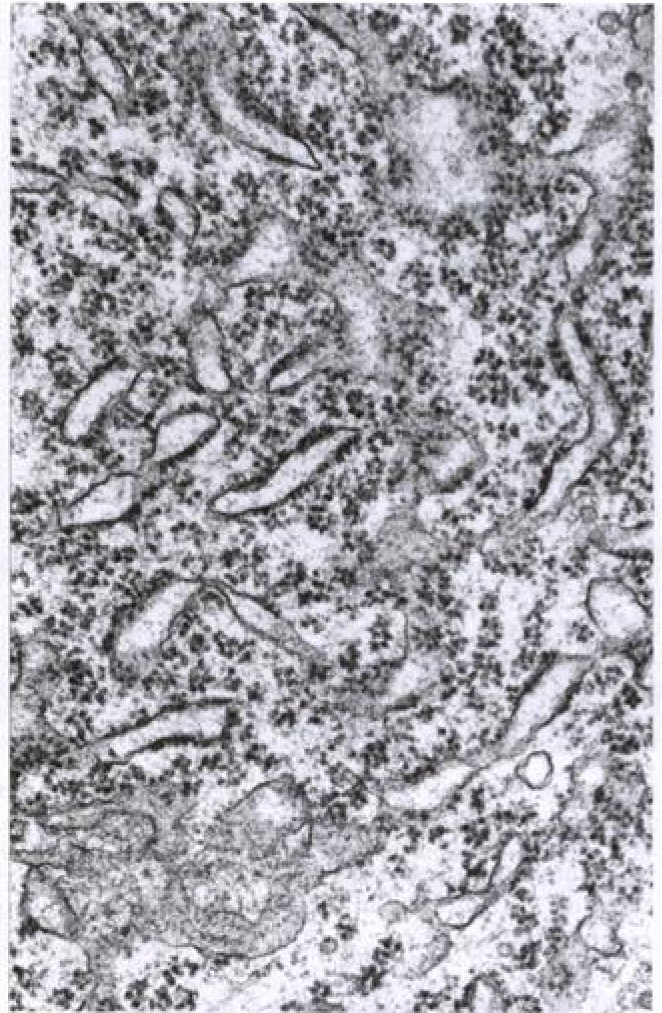


FIGURA 2.29. Microfotografía electrónica del soma de una neurona. Esta imagen es buena para identificar cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER) y ver una gran cantidad de ribosomas libres en el citoplasma distribuidos entre las cisternas del RER. En conjunto, los ribosomas libres y los adheridos a las membranas son responsables de la basofilia citoplasmática característica (corpúsculos de Nissl) visible con el microscopio óptico en el pericarion neuronal. 45 000 ×.

Retículo endoplasmático liso

El REL está compuesto por túbulos cortos anastomosados que no se asocian con ribosomas

Las células con gran cantidad de ***retículo endoplasmático liso*** (***REL***) pueden exhibir una eosinofilia (acidofilia) citoplasmática bien definida cuando se las observa con el microscopio óptico. Desde el punto de vista histoquímico el REl es similar al RER pero carece de las proteínas de acoplamiento ribosómico. El REL tiende a ser tubular en vez de sacular y puede estar separado del RER o ser una extensión de él. Es abundante en las células que participan en el metabolismo de los lípidos (es decir, células que sintetizan ácidos grasos y fosfolípidos) y prolifera en los hepatocitos cuando se estimula a los animales con fármacos lipófilos. El REL está bien desarrollado en las células que sintetizan y secretan esteroides, como las de la corteza suprarrenal y las intersticiales (de Leydig) del testículo (*fig. 2.30*). En la célula muscular esquelética y cardíaca el REL también se llama ***retículo sarcoplasmático.*** Este retículo secuestra el Ca^{2+} que es indispensable para el proceso contráctil y está en contacto estrecho con las invaginaciones de la membrana plasmática que conducen hacia el interior de la célula los impulsos para la contracción.

El REL es el principal orgánulo que interviene en la desintoxicación y la conjugación de sustancias nocivas

El REL está particularmente bien desarrollado en el hígado y contiene diversas enzimas desintoxicantes relacionadas con el citocromo P450 que están incluidas directamente en sus membranas. Estas enzimas modifican y desintoxican compuestos hidrófobos como los pesticidas y los carcinógenos mediante su conversión química en productos conjugados hidrosolubles que pueden eliminarse del organismo. El grado de partici-

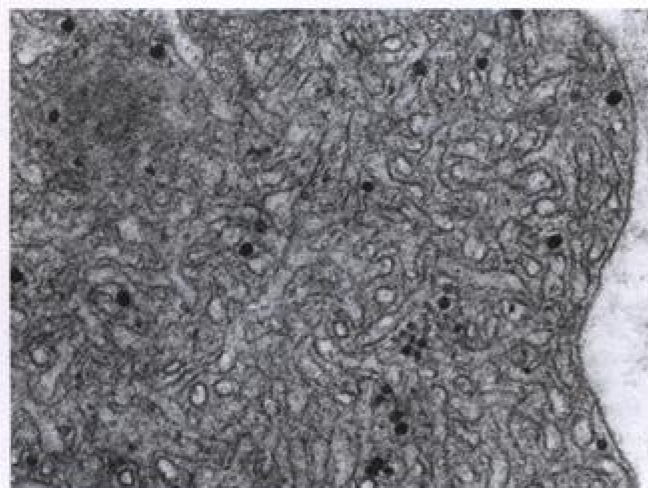


FIGURA 2.30. Microfotografía electrónica del retículo endoplasmático liso (REL). La imagen muestra una abundancia de siluetas del REL en una célula intersticial (de Leydig) del testículo, una célula que produce hormonas esteroides. El REL, como se ve aquí, es un sistema complejo de túbulos anastomosados. Las motas electrondensas pequeñas son partículas de glucógeno. 60 000 ×.

pación del hígado en la desintoxicación en cualquier momento dado puede calcularse por medio de la cantidad de REL que hay en los hepatocitos. El REL también participa en:

- El metabolismo de los lípidos y los esteroides
- El metabolismo del glucógeno
- La formación y el reciclaje de las membranas

Debido a estas funciones tan diversas muchas otras enzimas (p. ej., hidrolasas, metilasas, glucosa-6-fosfatasa, ATPasas y oxidasas de lípidos) se asocian con el REL, según su papel funcional.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi está bien desarrollado en las células secretoras y no se tiñe con hematoxilina y eosina

El *aparato de Golgi* fue descrito hace más de 100 años por el histólogo Camillo Golgi. En estudios de células nerviosas impregnadas con osmio Golgi descubrió un orgánulo que formaba retículos alrededor del núcleo. También comprobó que estaba bien desarrollado en las células secretoras. Los cambios de forma y ubicación del aparato de Golgi en relación con su estado secretor se describieron antes de que se los viera con el microscopio electrónico y de que se estableciera su relación funcional con el RER. El aparato de Golgi es activo tanto en las células que secretan proteínas por exocitosis como en las células que sintetizan gran cantidad de membrana y de proteínas asociadas con membrana, como las neuronas. En la microscopia óptica es típico que las células secretoras que poseen un aparato de Golgi grande, por ejemplo los plasmocitos, los osteoblastos y las células del epidídimo, exhiban una región clara rodeada en parte por ergastoplasma (*fig. 2.31*). En las microfotografías electrónicas el Golgi aparece como una serie apilada (rimeros) de sacos aplanados o cisternas de membrana y extensiones tubulares que están incluidas en una red de microtúbulos cerca del centro organizador microtubular (MTOC; véase p. 61). En asociación con las cisternas se ven pequeñas vesículas que participan en el transporte vesicular. El aparato de Golgi está polarizado morfológica y funcionalmente. Las cisternas aplanadas ubicadas más cerca del RER representan la cara formadora o ***red cis-Golgi*** (*CGN*); las cisternas más alejadas del RER constituyen la cara madurativa o ***red trans-Golgi*** (*TGN*; figs. 2.32 y 2.33). Las cisternas ubicadas entre la TGN y la CGN suelen denominarse Golgi intermedio.

El aparato de Golgi actúa en la modificación postraduccional, la clasificación y el envasado de las proteínas

Pequeñas vesículas llamadas ***vesículas de transporte*** con cubierta de COP-II llevan las proteínas neosintetizadas (tanto de secreción como de membrana) desde el RER hacia la CGN. Desde allí, las proteínas se desplazan

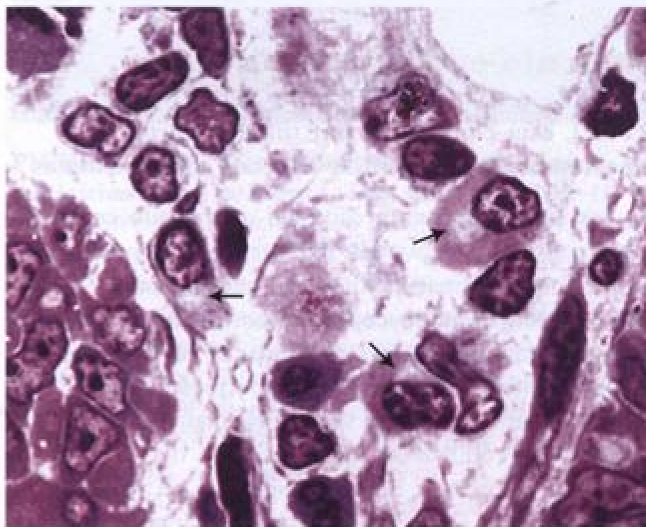


FIGURA 2.31. Microfotografía de plasmocitos. En esta muestra, incluida en plástico y teñida con azul de toluidina, se ve la lámina propia de la mucosa del intestino delgado. Los plasmocitos bien orientados exhiben una región clara en el citoplasma cercano al núcleo. Estas regiones con tinción negativa (*flechas*) son el producto de la gran acumulación de cisternas de membrana pertenecientes al aparato de Golgi. El citoplasma circundante se tiñe con intensidad y en forma metacromática por la presencia de ribosomas asociados con la gran cantidad de RER. 1 200 ×.

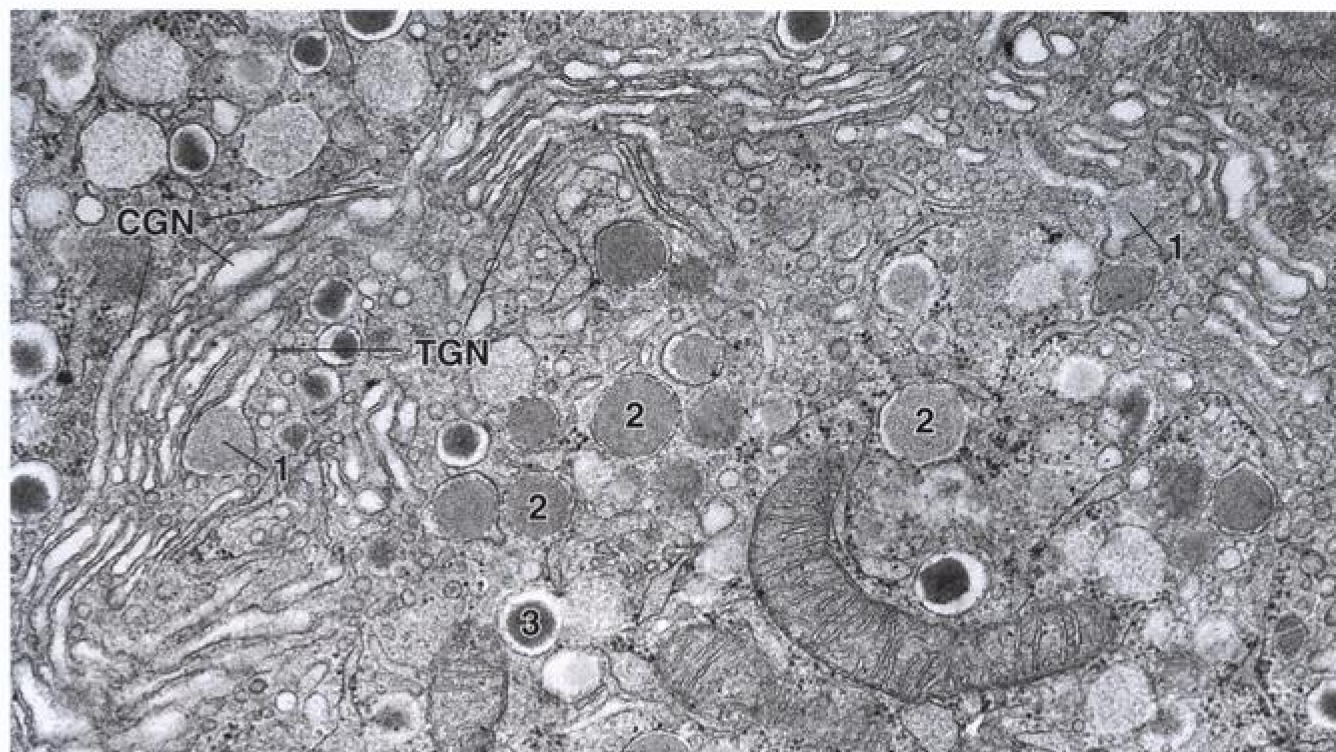


FIGURA 2.32. Microfotografía electrónica del aparato de Golgi. Aquí se ve el aparato de Golgi extenso que hay en una célula de un islote de Langerhans del páncreas. Los sacos aplanados del Golgi se organizan en capas. La red *cis*-Golgi (*CGN*) está compuesta por las vesículas aplanadas de la superficie convexa externa, mientras que las vesículas aplanadas de la región cóncava interna constituyen la red *trans*-Golgi (*TGN*). De la red *trans*-Golgi brotan varias vesículas *1*). Estas vesículas se liberan *2*) y finalmente se convierten en vesículas de secreción *3*). 55 000 ×.

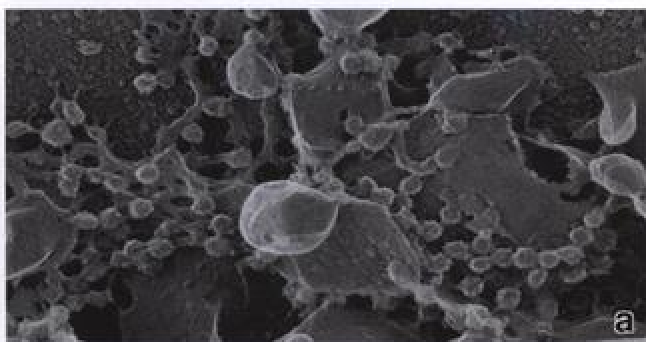
dentro de *vesículas de transporte* desde una cisterna a la siguiente. Las vesículas brotan de una cisterna y se fusionan con las cisternas contiguas (*fig.* 2.34). Conforme las proteínas y los lípidos viajan a través de los rimeros del Golgi sufren una serie de modificaciones postraduccionales que comprenden el remodelado de los oligosacáridos N-ligados añadidos antes en el RER.

En general a las glucoproteínas y los glucolípidos se les recortan y translocan sus oligosacáridos. La glucosilación de proteínas y lípidos utiliza varias enzimas procesadoras de carbohidratos que añaden, extraen o modifican ciertos monosacáridos de las cadenas de oligosacáridos. Las proteínas que deben enviarse a los endosomas tardíos y a los lisosomas (p. 40) adquieren M-6-P. Además, las glucoproteínas son fosforiladas y sulfatadas. La fragmentación proteolítica de ciertas proteínas también se inicia dentro de las cisternas.

Cuatro mecanismos principales de secreción proteica desde el aparato de Golgi dispersan las proteínas hacia los diversos destinos celulares

Como ya se mencionó, las proteínas abandonan el aparato de Golgi desde la TGN. Esta red y el conjunto tubulovesicular asociado sirven como estación de clasificación para las vesículas que llevan proteínas a sitios diversos (véase *fig.* 2.35). Estos sitios son:

- *Membrana plasmática apical.* Muchas proteínas extracelulares y de membrana se envían a este sitio. Es muy probable que este mecanismo de secreción constitutiva utilice vesículas con cubierta, pero no de clatrina. En la mayoría de las células las proteínas de secreción destinadas a la membrana plasmática apical tienen señales clasificadoras específicas que guían su proceso de clasificación en la TGN. A continuación las proteínas se envían a la superficie celular apical.
- *Membrana plasmática basolateral.* Las proteínas que deben enviarse a la región basolateral tienen una señal de clasificación específica que se les adhiere en la TGN. Este mecanismo constitutivo utiliza vesículas con cubierta de una proteína aún no identificada que se asocia con una proteína adaptadora epitelioespecífica. Las proteínas de membrana transportadas se incorporan continuamente a la superficie celular basolateral. Este tipo de orientación se observa en la mayoría de las células epiteliales polarizadas. Sin embargo, en los hepatocitos el proceso de distribución proteica hacia las regiones basolateral y apical es bastante diferente. Todas las proteínas integrales de la membrana plasmática destinadas a las regiones apical y basolateral son transportadas en primer lugar desde la TGN a la membrana plasmáti-



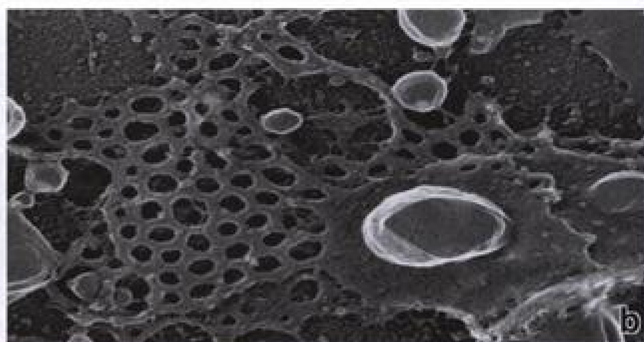


FIGURA 2.33. Microfotografía electrónica de cisternas del Golgi. a. En esta imagen de microscopio electrónico de transmisión puede verse una réplica de congelación rápida del aparato de Golgi aislado en una célula de una línea celular CHO de cultivo. Las cisternas del *trans*-Golgi están en proceso de formar vesículas con cubierta. **b.** Mediante la incubación de las cisternas del *trans*-Golgi con un citosol carente de coatómero se comprueba una disminución de la actividad formadora de vesículas. Obsérvense la falta de vesículas y el aspecto fenestrado de las cisternas del *trans*-Golgi. 85 000 ×. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

ca basolateral. Desde allí, ambos tipos de proteínas sufren endocitosis y se clasifican en compartimientos endosómicos tempranos. Las proteínas basolaterales son devueltas a la membrana basolateral mientras que las proteínas apicales son transportadas a través del citoplasma hacia la membrana celular apical mediante transcitosis.

- *Endosomas* o *lisosomas*. La mayor parte de las proteínas destinadas a los orgánulos poseen secuencias de señal específicas, se clasifican en la TGN y se envían a orgánulos específicos. Sin embargo, los mecanismos de clasificación de la TGN nunca son enteramente precisos. Por ejemplo, alrededor del 10% de las proteínas integrales de la membrana lisosómica (limp)

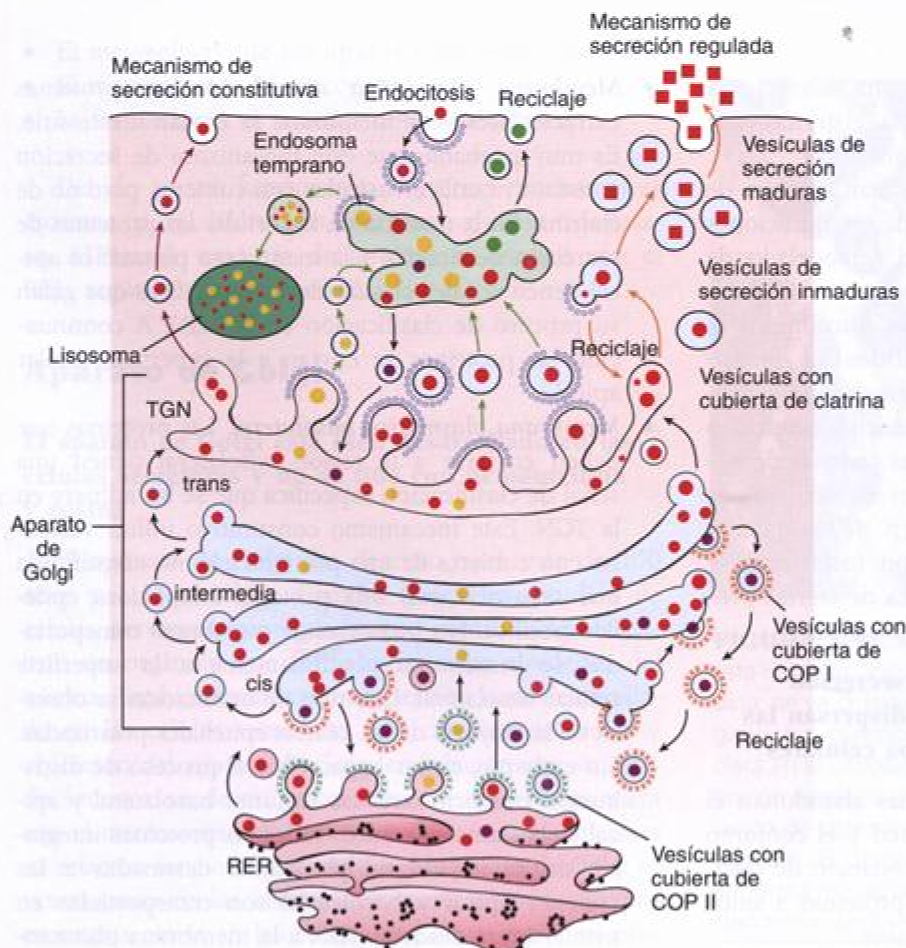


FIGURA 2.34. El aparato de Golgi y el tránsito vesicular. El aparato de Golgi contiene varios rimeros de cisternas aplanadas con bordes dilatados. Las cisternas del Golgi forman compartimientos funcionales separados. El compartimiento más cercano al RER es la red *cis*-Golgi (*CGN*), con la cual se fusionan las vesículas de transporte con cubierta de COP II originadas en el RER para entregarle las proteínas neosintetizadas. El transporte retrógrado desde la CGN hacia el RER, lo mismo que el transporte retrógrado entre las cisternas del Golgi, están mediados por vesículas con cubierta de COP I. Una vez que las proteínas se han modificado en la CGN, las vesículas de transporte brotan desde los bordes dilatados de este compartimiento y las proteínas se transfieren hacia las cisternas *intermedias* del Golgi. El proceso continúa y en la misma forma las proteínas se translocan hacia las cisternas del *trans*-Golgi y luego hacia la red *trans*-Golgi (*TGN*), en donde se clasifican y envasan en diferentes vesículas de transporte que las envían a su destino final.

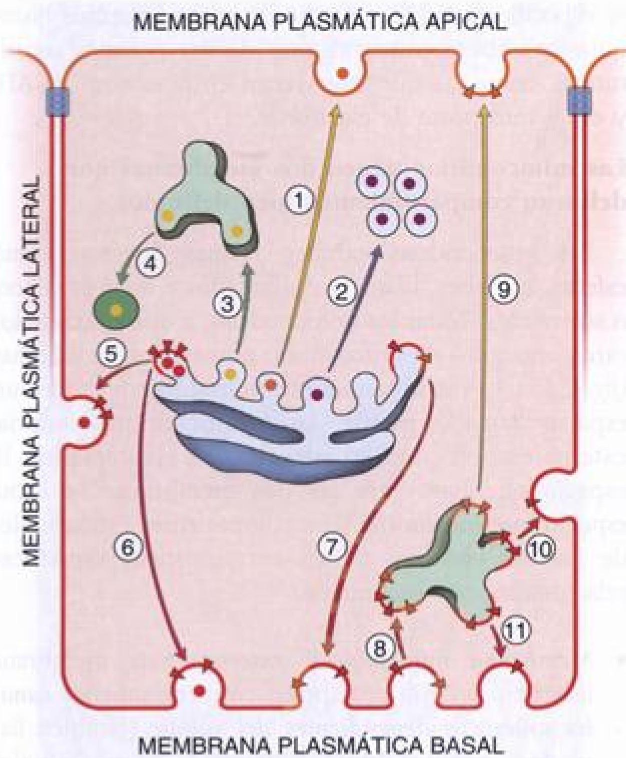


FIGURA 2.35. Reseña de los acontecimientos en el tránsito de las proteínas desde la red trans-Golgi (TGN). La distribución tubulovesicular de la TGN sirve como estación de clasificación para las vesículas de transporte que envían las proteínas hacia los destinos siguientes: 1) membrana plasmática apical (p. ej., en las células epiteliales), 2) región apical del citoplasma celular, en donde las proteínas se almacenan en gránulos de secreción (p. ej., en las células secretoras), 3) compartimiento endosómico temprano o tardío, 4) lisosomas, por medio de los endosomas (p. ej., proteínas seleccionadas que poseen señales de orientación hacia los lisosomas), 5) membrana plasmática lateral (p. ej., en las células epiteliales), 6) membrana plasmática basal (p. ej., en las células epiteliales), 7) proteínas destinadas a las superficies apical, basal y lateral de la membrana plasmática que se envían primero a la membrana celular basal (p. ej., en los hepatocitos), 8) todas estas proteínas sufren endocitosis y se clasifican en los endosomas tempranos. Desde los endosomas las proteínas se envían a: 9) la membrana plasmática apical, 10) la membrana plasmática lateral y 11) la membrana plasmática basal. Obsérvense los dos mecanismos de orientación de las proteínas hacia superficies diferentes de la membrana plasmática. En las células epiteliales las proteínas se orientan directamente desde la TGN hacia la superficie celular adecuada, como se ilustra en los pasos 1, 5 y 6. En los hepatocitos todas las proteínas se envían primero hacia la membrana plasmática basal y luego se distribuyen a la superficie celular adecuada a través del compartimiento endosómico, como se describe en los pasos 7 a 11.

viajan directamente hacia los endosomas tempranos o tardíos, porque toman un camino largo a través de la membrana plasmática apical (véase fig. 2.20) y desde allí retornan en la vía endosómica. Las enzimas destinadas a los lisosomas que usan los marcadores de M-6-P (véase p. 42) se envían a los endosomas tempranos o tardíos conforme estos maduran en lisosomas.

- *Citoplasma apical.* Las proteínas que sufrieron aglomeración o cristalización en la TGN como consecuencia de cambios en el pH o la concentración de Ca^{2+} se almacenan en vesículas de secreción grandes. Estas vesículas sufren un proceso madurativo en el cual las proteínas de secreción se retienen dentro de la vesícula. Todas las demás proteínas que no son de secreción se reciclan hacia el compartimiento endosómico o la TGN en vesículas con cubierta de clatrina (véase fig. 2.34). Las vesículas maduras por último se fusionan con la membrana plasmática para liberar el producto de secreción por exocitosis. Este tipo de secreción es característico de las células secretoras muy especializadas que hay en las glándulas exocrinas.

La clasificación y el envasado de las proteínas en vesículas de transporte ocurre en la red trans-Golgi (TGN)

Las proteínas que llegan a la TGN se distribuyen en sitios intracelulares diferentes dentro de vesículas de transporte. El destino intracelular de cada proteína depende de las señales de clasificación incorporadas en la cadena polipeptídica de la proteína. La clasificación y el envasado de las proteínas en la TGN tienen como fundamento principal:

- ***Señales clasificadoras***, que consisten en la sucesión lineal de las moléculas de aminoácidos o carbohidratos asociados. Esta señal es reconocida por la maquinaria de clasificación y dirige a la proteína hacia la vesícula de transporte con la cubierta adecuada.
- ***Propiedades físicas***, que son importantes para el envasado de los complejos proteicos asociados desde el punto de vista funcional. Estos grupos de proteínas primero se dividen en almadías lipídicas separadas que luego se incorporan en vesículas de transporte destinadas a un orgánulo diana.

Mitocondrias

Las mitocondrias son abundantes en las células que generan y consumen gran cantidad de energía

Las *mitocondrias* ya eran conocidas por los primeros citólogos que las vieron en células teñidas vitalmente con verde Jano B. Hoy se sabe que las mitocondrias aumentan su cantidad por división durante toda la

interfase y que sus divisiones no están sincronizadas con el ciclo celular. La videomicroscopia confirma que las mitocondrias pueden cambiar de ubicación y también sufrir modificaciones temporales en su forma. Por lo tanto, pueden compararse con generadores de energía móviles que migran de una región celular a otra para proveer la energía necesaria.

Dado que las mitocondrias generan ATP, son más abundantes en las células que utilizan grandes cantidades de energía, como las células musculares estriadas y las células que se ocupan del transporte de líquidos y electrólitos. Las mitocondrias también se ubican en los sitios de la célula en los que se necesita energía, como la pieza intermedia del espermatozoide, los espacios intermiofibrilares en las células musculares estriadas y los repliegues de la membrana plasmática basolateral en las células del túbulo contorneado proximal del riñón.

Las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias aerobias que se incorporaron en células eucariontes

Se cree que las mitocondrias evolucionaron desde un procarionte (eubacteria) aerobio que vivía en simbiosis dentro de células eucariontes primitivas. Esta teoría fue avalada por la demostración de que las mitocondrias poseen su propio genoma, aumentan su cantidad por división y sintetizan algunas de sus proteínas (constituyentes) estructurales. El DNA mitocondrial es una molécula circular cerrada que codifica 13 enzimas que participan en el proceso de fosforilación oxidativa, 2 RNA ribosómicos (rRNA) y 22 RNA de transferencia (tRNA) utilizados en la traducción del mRNA mitocondrial.

Las mitocondrias poseen un sistema completo para la síntesis proteica e incluso sintetizan sus propios ribosomas. El resto de las proteínas mitocondriales es codificado por el DNA nuclear; los polipéptidos nuevos son sintetizados por los ribosomas libres en el citoplasma y luego importados hacia la mitocondria con la ayuda de dos complejos de proteínas. Estos complejos son el ***complejo TOM*** (***translocasa de la membrana mitocondrial externa***) y el ***complejo TIM*** (***translocasa de la membrana mitocondrial interna***). La translocación de las proteínas a través de las membranas mitocondriales requiere energía y la ayuda de varias proteínas chaperonas especializadas.

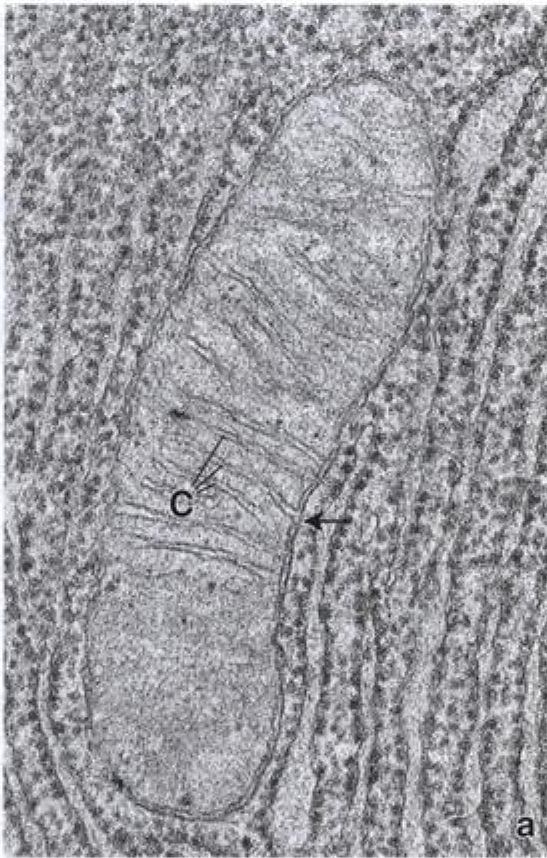
Las mitocondrias están en todas las células con excepción de los glóbulos rojos y los queratinocitos terminales

La cantidad, la forma y la estructura interna de las mitocondrias con frecuencia son características de los tipos celulares específicos. Cuando se hallan presentes en mucha cantidad las mitocondrias contribuyen a la acidofilia del citoplasma por la gran abundancia de membrana que poseen. Las mitocondrias pueden teñirse específicamente por medio de procedimientos histoquímicos que detectan algunas de sus enzimas constitutivas, como las que intervienen en la síntesis de ATP y en el transporte de electrones.

Las mitocondrias tienen dos membranas que delinean compartimientos bien definidos

Las mitocondrias exhiben formas diversas, como esferas, bastones, filamentos alargados e incluso hélices o solenoides. Todas las mitocondrias, a diferencia de los otros orgánulos descritos antes, poseen dos membranas (*fig. 2.36*). La membrana mitocondrial interna rodea un espacio llamado ***matriz***. La membrana mitocondrial externa está en contacto estrecho con el citoplasma. El espacio que hay entre las dos membranas se llama ***espacio intermembrana***. Los componentes estructurales de las mitocondrias tienen características específicas relacionadas con su función:

- *Membrana mitocondrial externa.* Esta membrana lisa, de 6 a 7 nm de espesor, contiene muchos ***canales aniónicos dependientes del voltaje*** (también llamados ***porinas mitocondriales***). Estos canales amplios (de unos 3 nm de diámetro) son permeables a moléculas sin carga de hasta 5 000 daltons. Así, moléculas pequeñas, iones y metabolitos pueden introducirse en el espacio intermembrana pero no pueden atravesar la membrana interna. Por lo tanto, el ambiente del espacio intermembrana es similar al del citoplasma en lo que se refiere a iones y moléculas pequeñas. La membrana externa posee receptores para proteínas y polipéptidos que se translocan hacia el espacio intermembrana. También contiene varias enzimas, a saber, fosfolipasa A_2, monoaminooxidasa (MAO) y acetilcoenzima A (CoA) sintetasa.
- *Membrana mitocondrial interna.* Con el MET se comprueba que esta membrana es más delgada que la membrana mitocondrial externa. El tipo de organización con múltiples pliegues (***crestas***) aumenta de manera significativa su superficie (véase fig. 2.36). Estos pliegues se proyectan hacia la matriz que constituye el compartimiento interno del orgánulo. En algunas células que participan en el metabolismo de los esteroides la membrana interna puede formar prolongaciones tubulares o vesiculares que se introducen en la matriz. La membrana interna tiene una cantidad abundante del fosfolípido ***cardiolipina***, que la torna impermeable a los iones. La membrana que forma las crestas contiene proteínas con tres funciones principales: 1) producir las reacciones de oxidación de la cadena respiratoria de transporte de electrones, 2) sintetizar ATP y 3) regular el transporte de metabolitos hacia adentro y afuera de la matriz. Las enzimas ATP sintetasa están unidas a la membrana interna y proyectan sus cabezas (partícula F_1) hacia



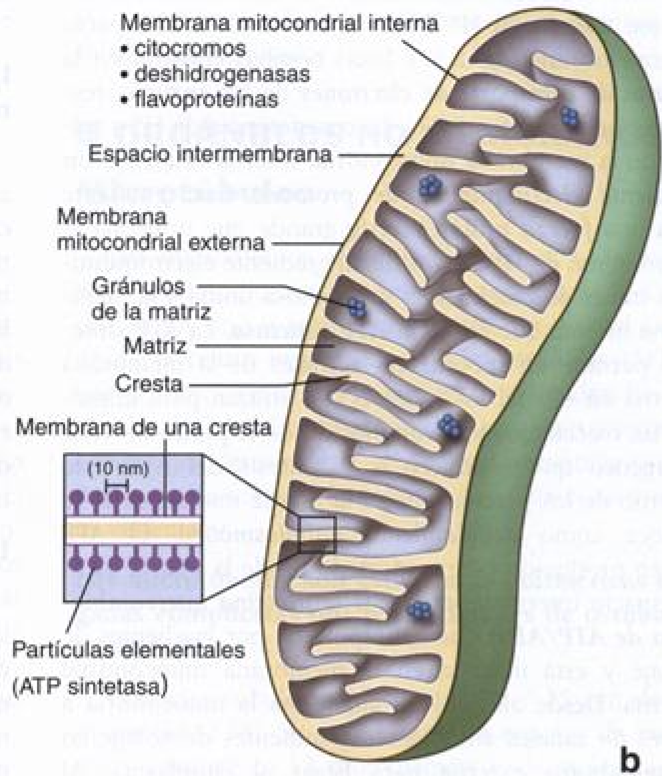


FIGURA 2.36. Estructura de la mitocondria. a. Microfotografía electrónica de una mitocondria en una célula de un ácino pancreático. Obsérvese que la membrana interna de este orgánulo forma una serie de pliegues llamados crestas (*C*), como resulta claro a la altura de la *flecha*. La membrana mitocondrial externa es una envoltura continua y lisa que está separada de la membrana interna y no tiene contacto con ella. 200 000 ×. **b.** Representación esquemática de una mitocondria con sus componentes. Obsérvese la ubicación de las partículas elementales (*recuadro*), cuya forma es un reflejo de la estructura tridimensional de la ATP sintetasa.

la matriz (fig. 2.36, *rectángulo*). Con el MET estas enzimas aparecen como estructuras con forma de raquetas de tenis que han recibido la denominación de ***partículas elementales***. Sus cabezas miden alrededor de 10 nm de diámetro y en ellas están los sitios catalíticos activos para la síntesis del ATP (fosforilación oxidativa).

- *Espacio intermembrana.* Este espacio está ubicado entre las membranas interna y externa y contiene enzimas específicas que utilizan el ATP generado en la membrana mitocondrial interna. Entre las enzimas se destacan la creatina cinasa, la adenilato cinasa y el citocromo *c*. Este último es un factor importante en el inicio de la apoptosis (véase p. 100).
- *Matriz.* La matriz mitocondrial está rodeada por la membrana mitocondrial interna y contiene las enzimas solubles del ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) y las enzimas que participan en la β-oxidación de los ácidos grasos. Los productos principales de la matriz son CO_2 y NADH reducido, que es la fuente de los electrones para la cadena de transporte electrónico de la membrana mitocondrial interna.

Las mitocondrias contienen ***gránulos matriciales*** densos que almacenan Ca^{2+} y otros cationes divalentes y trivalentes. Estos gránulos aumentan en cantidad y tamaño cuando la concentración de cationes divalentes (y trivalentes) se incrementa en el citoplasma. Las mitocondrias pueden acumular cationes en contra de su gradiente de concentración. Por lo tanto, además de producir ATP, las mitocondrias también regulan la concentración de ciertos iones de la matriz citoplasmática, una función que comparten con el REL. La matriz contiene asimismo DNA mitocondrial, ribosomas y tRNA.

Las mitocondrias contienen el sistema enzimático que genera ATP por medio del ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa

Las mitocondrias generan ATP en diversos mecanismos metabólicos, como la fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido cítrico y la β-oxidación de los ácidos grasos. La energía generada en estas reacciones, que ocurren en la matriz mitocondrial, está representada por los iones hidrógeno (H^+) derivados del NADH

reducido. Estos iones impulsan una serie de ***bombas de protones*** ubicadas en la membrana mitocondrial interna que transfieren H^+ desde la matriz hacia el espacio intermembrana (*fig. 2.37*). Estas bombas constituyen la ***cadena de transporte de electrones*** de las enzimas respiratorias (véase fig. 2.37). La transferencia de H^+ a través de la membrana mitocondrial interna establece un ***gradiente electroquímico de protones***. Este gradiente crea una ***fuerza protón motriz*** grande que ocasiona el movimiento de H^+ a favor de su gradiente electroquímico a través de una enzima voluminosa unida a la membrana interna que se llama ***ATP sintetasa***. La ATP sintetasa permite un mecanismo a través de la membrana interna en el cual los iones H^+ se utilizan para impulsar las reacciones desfavorables desde el punto de vista energético que conducen a la síntesis del ATP. Este retorno de los protones hacia la matriz mitocondrial se conoce como ***acoplamiento quimiosmótico***. El ATP recién producido es transportado desde la matriz hacia el espacio intermembrana por la ***proteína intercambiadora de ATP/ADP***, que es impulsada por gradientes de voltaje y está ubicada en la membrana mitocondrial interna. Desde allí, el ATP abandona la mitocondria a través de canales aniónicos dependientes de voltaje en la membrana externa para llegar al citoplasma. Al mismo tiempo, el ADP producido en el citoplasma se introduce rápidamente en la mitocondria para ser "recargado".

Las mitocondrias sufren cambios morfológicos en relación con su estado funcional

Los estudios realizados con el MET muestran mitocondrias en dos configuraciones bien definidas. En la ***configuración ortodoxa*** las crestas son prominentes y la matriz ocupa una gran parte del volumen total de la mitocondria. Esta configuración corresponde a un ***nivel bajo*** de fosforilación oxidativa. En la ***configuración condensada*** las crestas no se identifican con facilidad, la matriz está concentrada y su volumen reducido y el espacio intermembrana aumenta hasta alcanzar un 50% del volumen total del orgánulo. Esta configuración corresponde a un ***nivel alto*** de fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias deciden si la célula vive o muere

Los estudios experimentales recientes indican que las mitocondrias perciben el estrés celular y que pueden decidir si la célula vive o muere mediante el inicio de la ***apoptosis*** (muerte celular programada). El fenómeno principal en la muerte celular producida por las mitocondrias es la liberación de citocromo *c* desde el

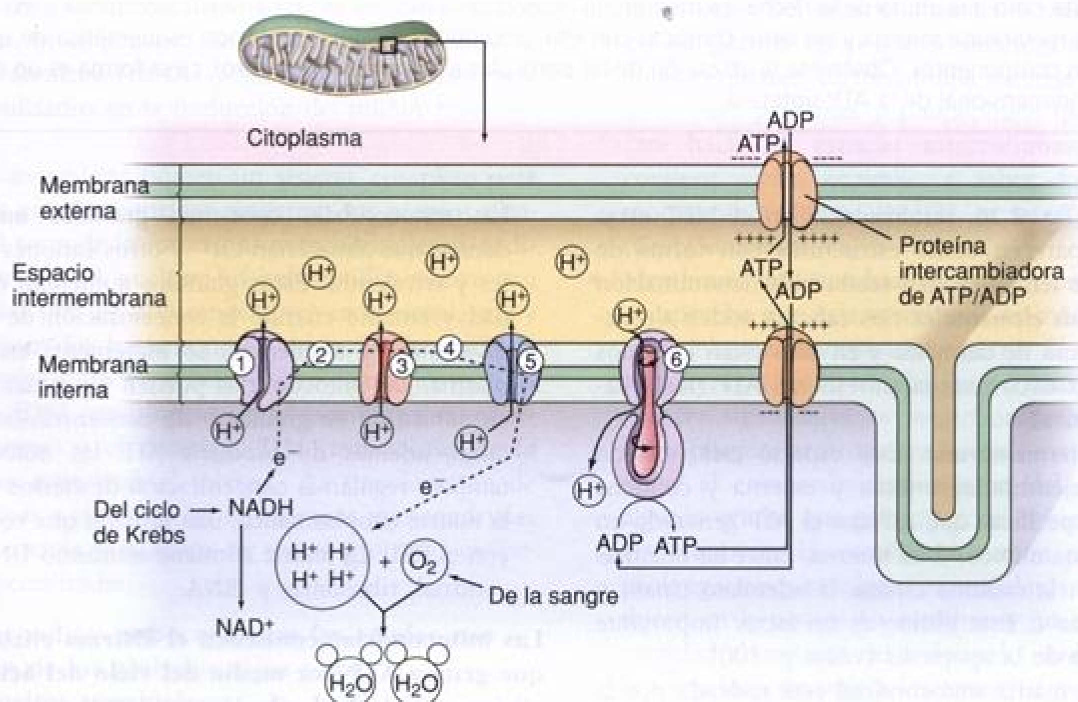


FIGURA 2.37. Diagrama que ilustra cómo generan energía las mitocondrias. En el diagrama se ilustran el complejo de la ATP sintetasa y la cadena de proteínas transportadoras de electrones ubicadas en la membrana mitocondrial interna. La cadena de transporte de electrones genera un gradiente de protones entre la matriz y el espacio intermembrana que se utiliza para producir ATP. Los *números* representan las proteínas secuenciales que intervienen en la cadena de transporte de electrones y en la producción del ATP: *1*, complejo de la NADH deshidrogenasa; *2*, ubiquinona; *3*, complejo de citocromo *b-c₁*; *4*, citocromo *c*; *5*, complejo de la citocromo oxidasa; *6*, complejo de la ATP sintetasa.

espacio intermembrana hacia el citoplasma celular. Este acontecimiento, regulado por la ***familia de proteínas Bcl-2*** (véase p. 101), inicia la cascada de reacciones enzimáticas proteolíticas que conduce a la apoptosis.

Peroxisomas (microcuerpos)

Los peroxisomas son orgánulos limitados por membrana simple que contienen enzimas oxidativas

Los ***peroxisomas*** (***microcuerpos***) son orgánulos esféricos pequeños (0,5 μm de diámetro) limitados por membrana que contienen enzimas oxidativas, en particular catalasa y otras peroxidasas. Prácticamente todas las enzimas oxidativas generan ***peróxido de hidrógeno*** (H_2O_2) como producto de la reacción de oxidación. El peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) es una sustancia tóxica. La catalasa, que siempre está presente en los peroxisomas, regula con precisión el contenido celular de peróxido de hidrógeno y lo degrada para proteger a la célula. Además, los peroxisomas contienen D-aminoácido oxidasas, enzimas de la β-oxidación y varias otras enzimas.

Las enzimas oxidativas son particularmente importantes en las células hepáticas (hepatocitos), en donde realizan diversos procesos de desintoxicación. Los peroxisomas de los hepatocitos tienen a su cargo la desintoxicación del alcohol ingerido mediante su conversión en acetaldehído. La β-oxidación de los ácidos grasos también es una función importante de los peroxisomas. En algunas células la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos puede igualar la de las mitocondrias. Las proteínas que hay en la luz y en la membrana de los peroxisomas se sintetizan en los ribosomas citoplasmáticos y son importadas hacia el orgánulo. Una proteína destinada a los peroxisomas debe tener una ***señal de orientación peroxisómica*** unida a su extremo C-terminal.

Aunque son más abundantes en las células hepáticas y renales, los peroxisomas se encuentran en la mayor parte de los tipos celulares. La cantidad de peroxisomas que hay en una célula aumenta en respuesta a la dieta, a fármacos y a la estimulación hormonal. En la mayoría de los animales, pero no en los seres humanos, los peroxisomas también contienen urato oxidasa (uricasa), que con frecuencia aparece como una ***inclusión cristaloide*** (***nucleoide***) característica.

Diversos trastornos metabólicos humanos son causados por la incapacidad de importar proteínas peroxisómicas hacia el orgánulo como consecuencia de una señal de orientación peroxisómica defectuosa. Varios trastornos graves se asocian con peroxisomas no funcionales. En la enfermedad hereditaria más frecuente relacionada con peroxisomas no funcionales, el ***síndrome de Zellweger***, que lleva a una muerte precoz, los peroxisomas pierden su capacidad de funcionar porque carecen de las enzimas necesarias. Hasta el momento los tratamientos de los trastornos peroxisómicos han sido insatisfactorios.

■ ORGÁNULOS NO MEMBRANOSOS

Microtúbulos

Los microtúbulos son tubos proteicos huecos, rígidos y no ramificados que pueden desarmarse con rapidez en un sitio y rearmarse en otro. En general crecen desde el ***centro organizador de microtúbulos*** (***MTOC***) que se ubica cerca del núcleo y se extienden hacia la periferia celular. Los microtúbulos crean un sistema de conexiones dentro de la célula, con frecuencia comparado con las vías del ferrocarril, que guía el movimiento vesicular.

Los microtúbulos son estructuras poliméricas alargadas compuestas por partes iguales de α-tubulina y β-tubulina

Los microtúbulos miden entre 20 y 25 nm de diámetro (*fig. 2.38*). Su pared tiene un espesor de unos 5 nm y consiste en 13 protofilamentos de moléculas *globulares diméricas de la proteína tubulina* dispuestos en forma circular. El ***dímero de tubulina*** tiene un peso molecular de 110 kDa y está formado por una molécula de α-tubulina y una de β-tubulina, cada una de ellas con un peso molecular de 55 kDa (*fig. 2.39*). Los dímeros se polimerizan extremo con extremo, cabeza con cola, y la molécula α de un dímero se une a la molécula β del dímero siguiente en un modelo que se repite. Los contactos longitudinales entre los dímeros los vinculan en una estructura lineal que recibe el nombre de ***protofilamento***. La periodicidad axial que se ve a lo largo de los dímeros de 5 nm de diámetro corresponde a la longitud de las moléculas proteicas. Un segmento corto de 1 μm de longitud de un microtúbulo contiene alrededor de 16 000 dímeros de tubulina. En la *figura 2.40* se ilustra la organización de las moléculas de α-tubulina y β-tubulina en el microtúbulo.

Los microtúbulos crecen a partir de anillos de γ-tubulina dentro de los MTOC que sirven como sitios de nucleación para cada microtúbulo

La formación de los microtúbulos puede rastrearse hasta centenares de anillos de γ-tubulina que forman una parte integral del MTOC (*fig. 2.41*). Los dímeros de α-tubulina y β-tubulina se añaden al anillo de γ-tubulina extremo con extremo (véase fig. 2.39). La polimerización de los dímeros de tubulina requiere la presencia de guanosina trifosfato (GTP) y Mg^{2+}. Cada molécula de tubulina fija GTP antes de incorporarse al microtúbulo en formación. Entonces el complejo GTP-tubulina se polimeriza y en algún momento el GTP se hidroliza

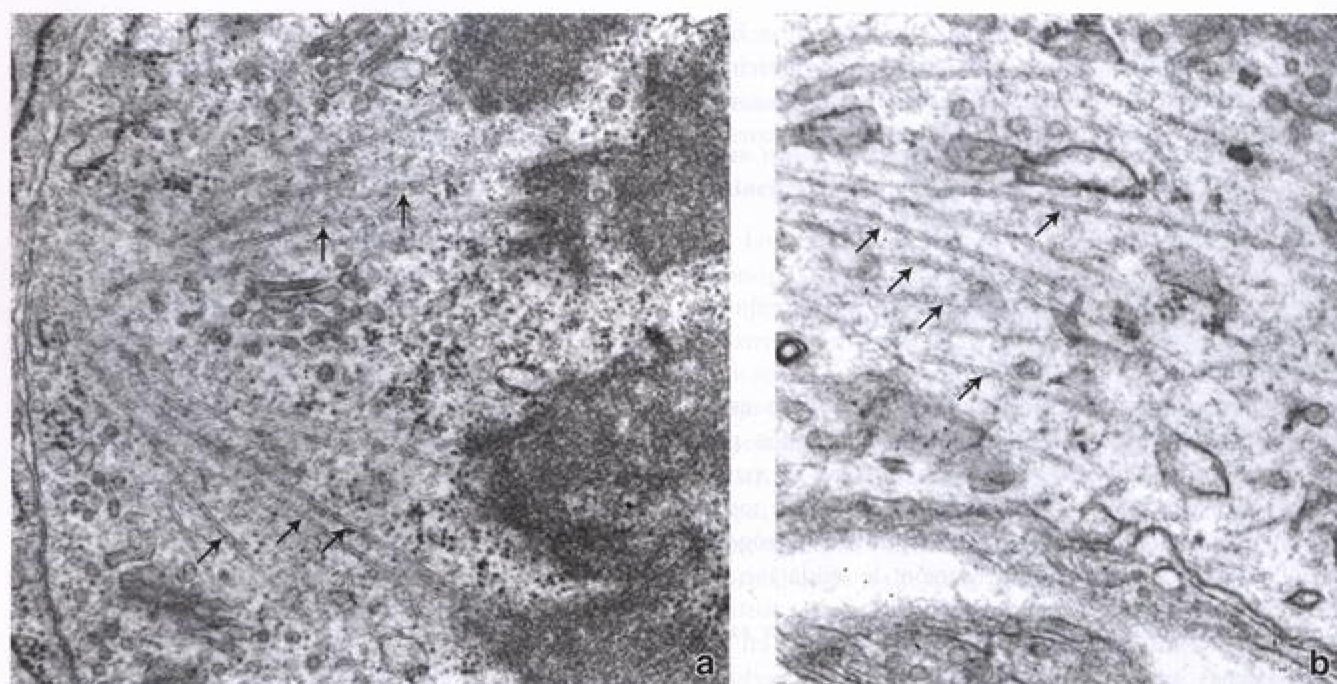


FIGURA 2.38. Microfotografías electrónicas de microtúbulos. a. En esta foto se ven microtúbulos (*flechas*) del huso mitótico de una célula en división. A la derecha los microtúbulos aparecen unidos a cromosomas. 30 000 ×. **b.** En esta imagen se ven microtúbulos (*flechas*) del axón de una neurona. En ambas fotografías los microtúbulos están seccionados longitudinalmente. 30 000 ×.

a guanosina difosfato (GDP). Como consecuencia de este modelo de polimerización los microtúbulos son polares porque todos los dímeros tienen la misma orientación. Cada microtúbulo posee un *extremo minus* (que no crece) correspondiente a la α-tubulina que suele estar incluido en el MTOC de la célula y un *extremo plus* (que crece) correspondiente a la β-tubulina que se alarga hacia la periferia celular. Los dímeros de tubulina se disocian de los microtúbulos en forma continua, lo que provee una reserva de dímeros de tubulina libres en el citoplasma. Esta reserva está en equilibrio con la tubulina polimerizada en los microtúbulos; por lo tanto, la polimerización y la despolimerización están en equilibrio. El equilibrio puede desviarse hacia el lado de la despolimerización por la exposición de la célula o los microtúbulos aislados a temperaturas bajas o a presión alta. La exposición repetida a temperaturas altas y bajas alternadas es el fundamento de la técnica de purificación de la tubulina y los microtúbulos. La velocidad de polimerización o despolimerización también puede modificarse por la interacción con ***proteínas asociadas con los microtúbulos*** (***MAP***) específicas. Estas proteínas, como la MAP-1, 2, 3 y 4, la MAP-τ y la TOGp, regulan el armado de los microtúbulos y los fijan a orgánulos específicos. Las MAP también son responsables de la existencia en la célula de poblaciones estables de microtúbulos que no se despolimerizan, como los que hay en los cilios y los flagelos.

La longitud de los microtúbulos cambia dinámicamente conforme se añaden o se extraen dímeros de tubulina en el fenómeno denominado inestabilidad dinámica

Los microtúbulos de células de cultivo que se observan con videomicroscopia de tiempo real parecen crecer sin cesar hacia la periferia celular (por adición de dímeros de tubulina) y luego contraerse súbitamente hacia el MTOC (por extracción de dímeros de tubulina). Este proceso de remodelación constante, conocido como ***inestabilidad dinámica***, se vincula con un patrón de hidrólisis de GTP durante el armado y desarmado de los microtúbulos. El MTOC puede compararse con un camaleón que al alimentarse dispara su larga lengua proyectable para alcanzar el alimento en potencia. Luego el camaleón retrae su lengua otra vez hacia la boca y repite el proceso hasta que tiene éxito en la obtención del alimento. La misma estrategia de "disparar" microtúbulos desde el MTOC hacia la periferia celular y luego retraerlos permite que la célula establezca un sistema microtubular organizado que vincula orgánulos y estructuras periféricas con el MTOC. Como ya se mencionó, la asociación de un microtúbulo con MAP, como ocurre en el axonema de un cilio o de un flagelo, bloquea con eficacia esta inestabilidad dinámica y estabiliza los microtúbulos.

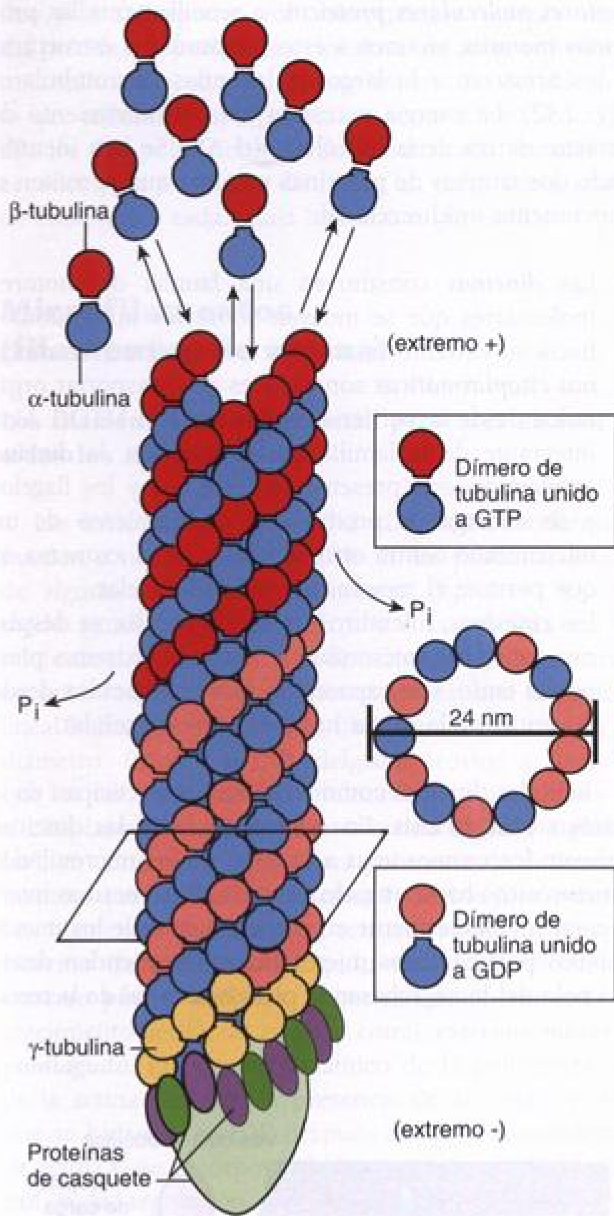


FIGURA 2.39. Diagrama de un microtúbulo en un corte longitudinal y otro transversal. A la izquierda el diagrama ilustra el proceso de polimerización y despolimerización de los dímeros de tubulina durante el armado del microtúbulo. Cada dímero está compuesto por una subunidad de α-tubulina y una de β-tubulina. A la derecha el diagrama muestra que cada microtúbulo contiene trece dímeros de tubulina visibles en el corte transversal. El extremo "minus" (–) del microtúbulo contiene un anillo de γ-tubulina que es necesario para la nucleación microtubular. Este extremo suele estar incluido en el MTOC y posee muchas proteínas de casquete (*capping proteins*). El extremo "plus" (+) del microtúbulo es el extremo de crecimiento al que se incorporan los dímeros de tubulina unidos a moléculas de GTP. Los dímeros de tubulina incorporados hidrolizan el GTP, que libera los grupos fosfato para formar polímeros con moléculas de GDP-tubulina.

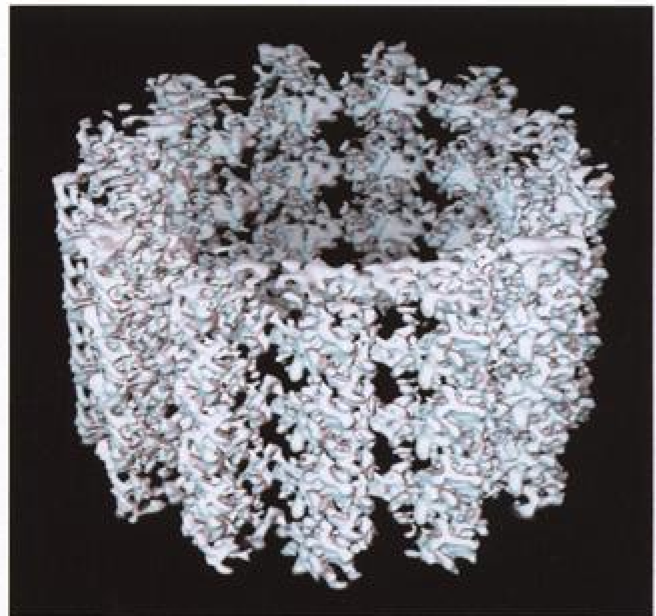


FIGURA 2.40. Reconstrucción tridimensional de un microtúbulo intacto. Esta imagen se obtuvo por medio de la microscopia crioelectrónica. Las imágenes tomográficas (de cortes seriados) de un microtúbulo hidratado congelado se recolectaron y reconstruyeron digitalmente con una resolución de 8 angstroms (Å). Con este aumento se reconoce la estructura helicoidal de las moléculas de α-tubulina. 3 250 000 ×. (Gentileza del Dr. Kenneth Downing.)

La estructura y la función de los microtúbulos en la mitosis y en los cilios y los flagelos se comentan más adelante en este capítulo y en el capítulo 5.

Los microtúbulos pueden verse con el microscopio óptico y participan en el transporte intracelular y en el movimiento de las células

Los microtúbulos pueden verse con el microscopio óptico si se usan tinciones especiales, polarización u óptica de contraste de fase. Dada la resolución limitada que alcanza la microscopia óptica, en un principio los microtúbulos recibieron el nombre erróneo de fibras, como en las "fibras" del huso mitótico. En la actualidad los microtúbulos pueden distinguirse de los componentes citoplasmáticos filamentosos y fibrilares incluso con el microscopio óptico mediante el uso de anticuerpos contra la tubulina, el componente proteico primario de los microtúbulos, conjugados con colorantes fluorescentes (*fig. 2.41*).

En general los microtúbulos se encuentran en el citoplasma (en donde tienen su origen en el MTOC), en los cilios y los flagelos (en donde forman el axonema y su cuerpo basal de fijación), en los centríolos y en el huso mitótico y en las prolongaciones celulares que se alargan, como los axones en crecimiento.

Los microtúbulos intervienen en múltiples funciones celulares esenciales:

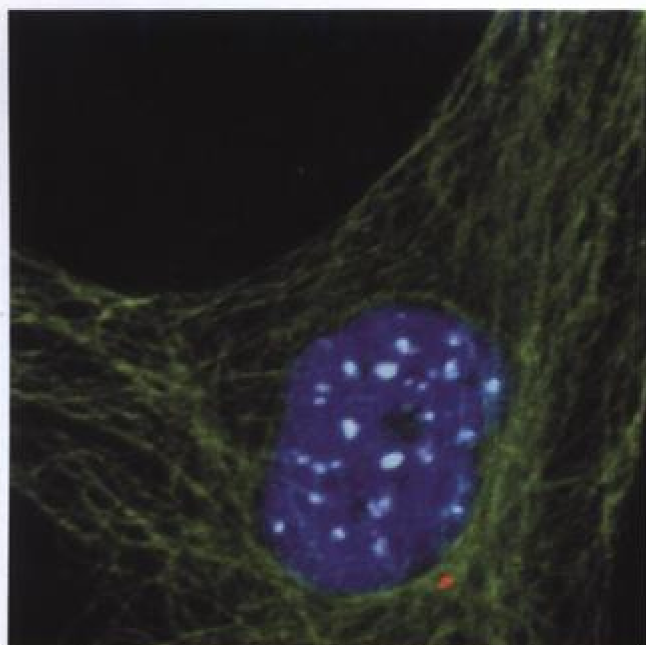


FIGURA 2.41. Tinción de microtúbulos con un colorante fluorescente. Esta imagen de inmunofluorescencia confocal permite ver la organización de los microtúbulos en una célula epitelial de cultivo. En este ejemplo la muestra se inmunotrató con tres anticuerpos primarios: antitubulina (*verde*), anticentrina (*rojo*) y anticinetocoros (*celeste*). Luego se la incubó con una mezcla de tres anticuerpos secundarios distintos, marcados con un colorante fluorescente, que reconocían los anticuerpos primarios. Los núcleos se tiñeron (*azul oscuro*) con una molécula fluorescente que se intercala entre las hélices dobles del DNA. Obsérvese que los microtúbulos tienen su foco en el MTOC o centrosoma (*rojo*) ubicado junto al núcleo. La célula se encuentra en la fase S del ciclo celular, según lo indica la presencia tanto de cinetocoros grandes no duplicados como de pares más pequeños de cinetocoros duplicados. 3 000 ×. (Gentileza de la Dra. Wilma L. Lingle y la Sra. Vivian A. Negron.)

- Transporte vesicular intracelular (p. ej., movimiento de vesículas de secreción, endosomas, lisosomas)
- Movimiento de cilios y flagelos
- Fijación de los cromosomas al huso mitótico y su movimiento durante la mitosis y la meiosis
- Alargamiento y movimiento (migración) de las células
- Mantenimiento de la forma celular, en particular de la asimetría

El movimiento de los orgánulos intracelulares es producido por motores moleculares proteicos asociados con los microtúbulos

En las actividades celulares que comprenden el movimiento de orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas, como las vesículas de transporte, las mitocondrias y los lisosomas, los microtúbulos sirven como guías que los dirigen hacia los destinos adecuados. Los ***motores moleculares proteicos***, o sencillamente las ***proteínas motoras***, se unen a estos orgánulos o estructuras y los arrastran a lo largo de las guías microtubulares (*fig. 2.42*). La energía necesaria para el movimiento de arrastre deriva de la hidrólisis del ATP. Se han identificado dos familias de proteínas motoras que permiten el movimiento unidireccional:

- Las ***dineínas*** constituyen una familia de motores moleculares que se mueven sobre los microtúbulos hacia su extremo minus. Por consiguiente, las ***dineínas citoplasmáticas*** son capaces de transportar orgánulos desde la periferia celular hacia el MTOC. Una integrante de la familia de las dineínas, la ***dineína axonémica***, está presente en los cilios y los flagelos y se encarga de producir el deslizamiento de un microtúbulo contra otro adyacente en el axonema, lo que permite el movimiento ciliar o flagelar.
- Las ***cinesinas***, miembros de la otra familia, se desplazan sobre los microtúbulos hacia su extremo plus; por lo tanto, son capaces de mover orgánulos desde el centro de la célula hacia la periferia celular.

Tanto las dineínas como las cinesinas participan en la mitosis y la meiosis. En estas actividades las dineínas mueven los cromosomas a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia un polo del huso. Las cinesinas intervienen simultáneamente en el movimiento de los microtúbulos polares. Estos microtúbulos se extienden desde un polo del huso, rebasan la placa ecuatorial de la meta-

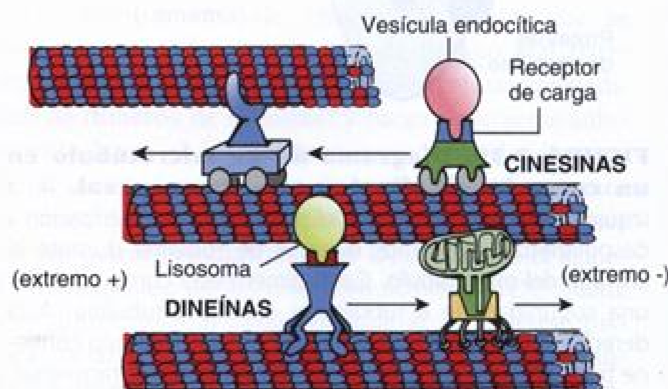


FIGURA 2.42. Proteínas motoras asociadas con los microtúbulos. Los microtúbulos sirven como guías para las proteínas motoras de moléculas. Estas proteínas motoras asociadas con microtúbulos impulsadas por ATP se adhieren a estructuras móviles (como los orgánulos) y las arrastran a lo largo de un carril tubular. Se han identificado dos tipos de motores moleculares: las dineínas, que se desplazan a lo largo de los microtúbulos hacia su extremo minus (–) (o sea, hacia el centro de la célula), y las cinesinas, que se mueven hacia su extremo plus (+) (es decir, hacia la periferia celular).

fase y se superponen con microtúbulos que provienen del polo fusal opuesto. Las cinesinas ubicadas entre estos microtúbulos producen un movimiento de deslizamiento que reduce la superposición y como consecuencia de ello los dos polos del huso se apartan cada vez más del ecuador para así poder distribuir un juego cromosómico completo a cada célula hija futura (*fig. 2.43*).

Microfilamentos (filamentos de actina)

Los filamentos de actina están presentes en casi todos los tipos celulares

Las moléculas de *actina* (42 kDa) son abundantes y pueden constituir hasta el 20% de las proteínas totales de algunas células no musculares (*fig. 2.44*). De un modo similar a lo que ocurre con la tubulina en los microtúbulos, las moléculas de actina también se arman espontáneamente por polimerización en una estructura lineal helicoidal para formar filamentos de 6 a 8 nm de diámetro. Estos son más delgados, cortos y flexibles que los microtúbulos. Las moléculas de actina libres en el citoplasma se conocen como ***actina G*** (***actina globular***), en contraste con la actina polimerizada de los filamentos, que se denomina ***actina F*** (***actina filamentosa***). Los filamentos de actina son estructuras polarizadas; su extremo de crecimiento rápido recibe el nombre de ***extremo plus*** o ***barbado,*** mientras que su extremo de crecimiento lento se conoce como ***extremo minus*** o ***puntiagudo.*** El proceso dinámico de la polimerización de la actina requiere la presencia de K^+, Mg^{2+} y ATP, que se hidroliza a ADP después de que cada molécula de actina G se incorpora al filamento (*fig. 2.45*). El control y la regulación del proceso de polimerización depende de la concentración local de actina G y de la interacción de ***proteínas fijadoras de actina*** (***ABP***), que pueden evitar o potenciar la polimerización.

Además de controlar el ritmo de polimerización de los filamentos de actina las ABP tienen a su cargo la organización de estos filamentos. Por ejemplo, varias proteínas pueden modificar los filamentos de actina o ejercer efectos sobre ellos para impartirles diversas características específicas:

- ***Proteínas formadoras de fascículos de actina.*** Estas proteínas establecen enlaces cruzados entre los filamentos de actina para que estos adopten una disposición paralela y así se formen fascículos. Un ejemplo de esta modificación ocurre dentro de las microvellosidades, en donde los filamentos de actina están vinculados por las proteínas formadoras de fascículos ***fascina*** y ***fimbrina***. Estos enlaces cruzados proveen sostén e imparten rigidez a la microvellosidad.

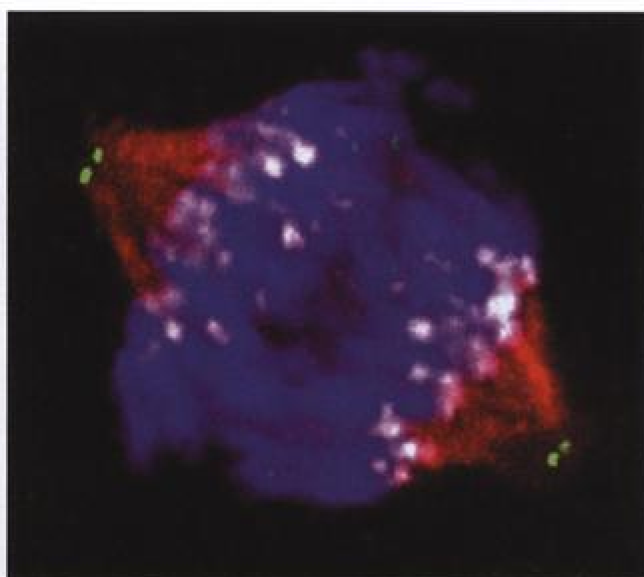


FIGURA 2.43. Distribución de una proteína motora de tipo cinesina en el huso mitótico. Esta imagen de inmunofluorescencia confocal muestra una célula epitelial mamaria durante la anafase de la mitosis. Cada polo del huso mitótico contiene dos centríolos (*verde*). Una molécula de tipo cinesina específica de la mitosis, llamada Eg5 (*rojo*), está asociada con el subgrupo de microtúbulos del huso mitótico que conectan los cinetocoros (*blanco*) a los polos del huso. La acción motora de Eg5 es necesaria para separar las cromátides hermanas (*azul*) y llevarlas hacia las células hijas. Esta célula se inmunotrató primero con tres anticuerpos primarios: anti-Eg5 (*rojo*), anticentrina (*verde*) y anticinetocoros (*blanco*). Luego se incubó con tres anticuerpos secundarios distintos, marcados con un colorante fluorescente, que reconocían los anticuerpos primarios. Los cromosomas se tiñeron con una molécula fluorescente que se intercala entre las hélices dobles del DNA. 3 500 ×. (Gentileza de la Dra. Wilma L. Lingle y la Sra. Vivian A. Negron.)

- ***Proteínas cortadoras de filamentos de actina.*** Las proteínas de este grupo cortan los largos filamentos de actina en fragmentos cortos. Un ejemplo de estas proteínas es la ***gelsolina,*** una ABP de 90 kDa que normalmente inicia la polimerización de la actina pero que en concentraciones altas de Ca^{2+} produce la fragmentación de los filamentos para cambiar un gel de actina a un estado más fluido.
- ***Proteínas formadoras de casquetes en la actina.*** Estas proteínas bloquean la adición de más moléculas de actina al unirse al extremo libre de un microfilamento. Un ejemplo es la ***tropomodulina,*** que puede aislarse a partir de células musculares esqueléticas y cardíacas. La tropomodulina se fija al extremo libre de los miofilamentos de actina, con lo que regula la longitud de los filamentos en un sarcómero.
- ***Proteínas formadoras de enlaces cruzados en la actina.*** En este grupo se incluyen las proteínas que esta-

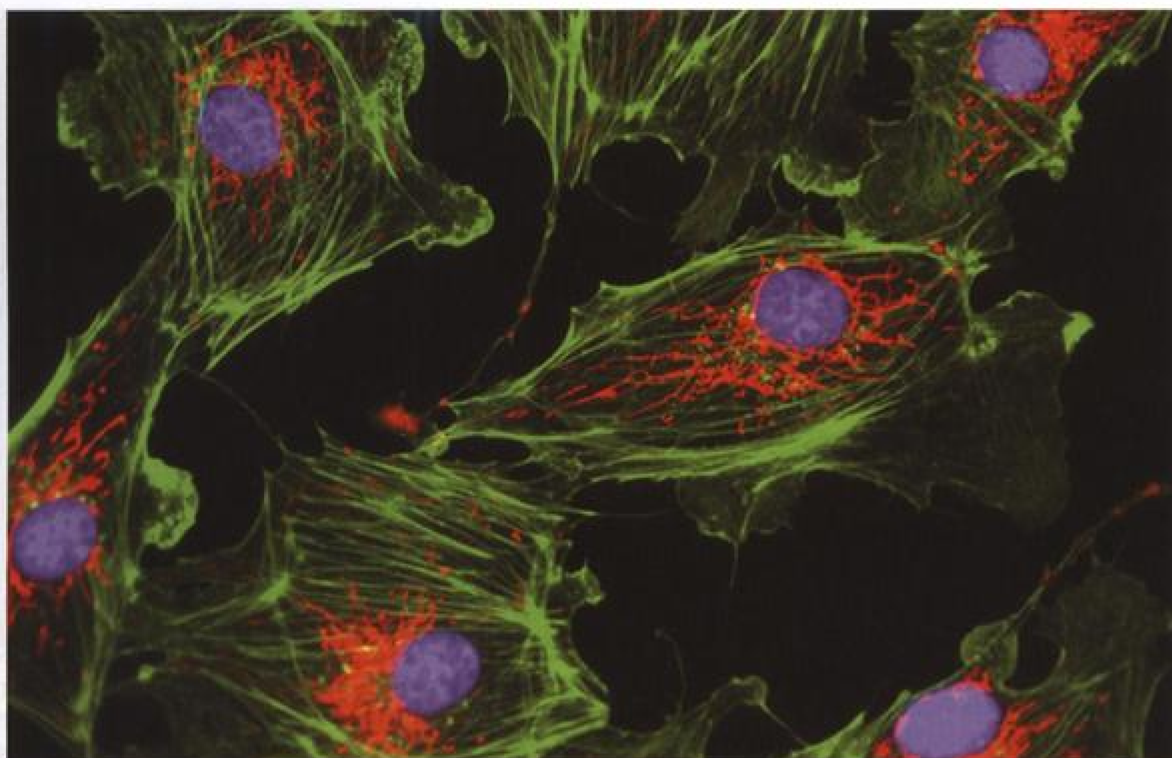


FIGURA 2.44. Distribución de los filamentos de actina en células endoteliales de arteria pulmonar de cultivo. Las células se tiñeron con NDB falacidina conjugada con el colorante fluoresceína. La falacidina se une a los filamentos de actina y los estabiliza, lo que impide su despolimerización. Obsérvese la acumulación de filamentos de actina en la periferia celular justo por debajo de la membrana plasmática. Estas células también se tiñeron con dos colorantes adicionales: uno selectivo para mitocondrias (MitoTracker Red), que permite la detección de las mitocondrias (en *rojo*) en el centro de las células, y DAPI, que reacciona con el DNA nuclear y genera una fluorescencia *azul* a la altura de los núcleos. 3 000 ×. (Gentileza de Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon, EE.UU.)

blecen enlaces cruzados entre los filamentos de actina pero que no los organizan en fascículos. Se encuentran ejemplos de miembros de este grupo en el citoesqueleto de los eritrocitos. Varias proteínas, como la espectrina, la adductina, la proteína 4.1 o la

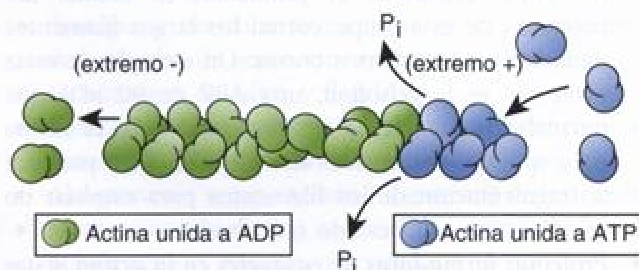


FIGURA 2.45. Polimerización de los filamentos de actina. Los filamentos de actina son estructuras polarizadas. Su extremo de crecimiento rápido se conoce como extremo "plus" (+) o barbado, mientras que su extremo de crecimiento lento recibe el nombre de extremo "minus" (–) o puntiagudo. El proceso dinámico de la polimerización de la actina requiere energía en forma de ATP. Una molécula de ATP se hidroliza a ADP después al incorporar al filamento una molécula de actina G.

proteína 4.9, intervienen en la formación de enlaces cruzados entre filamentos de actina.

- ***Proteínas motoras de la actina.*** Estas proteínas pertenecen a la familia de las miosinas, que hidrolizan ATP para proveer la energía necesaria para el movimiento a lo largo del filamento de actina desde el extremo minus hacia el extremo plus. Algunas células, como las células musculares, se caracterizan por el tamaño, la cantidad y la índole de los filamentos y de las proteínas motoras de actina que contienen. Hay dos tipos de filamentos (***miofilamentos***) en las células musculares: los filamentos de actina de 6 a 8 nm (llamados ***filamentos finos***; *fig. 2.46*) y los filamentos de 15 nm (llamados ***filamentos gruesos***) de miosina II, que es la proteína predominante en las células musculares. La miosina II es una molécula de dos cabezas con una cola alargada con forma de varilla. Las relaciones estructurales y funcionales específicas entre la actina, la miosina y otras ABP en la contracción muscular se comentan en el capítulo 11 (Tejido muscular).

Además de la miosina II, las células no musculares contienen ***miosina I***, una proteína con un solo dominio globular y una cola corta que se fija a otras moléculas

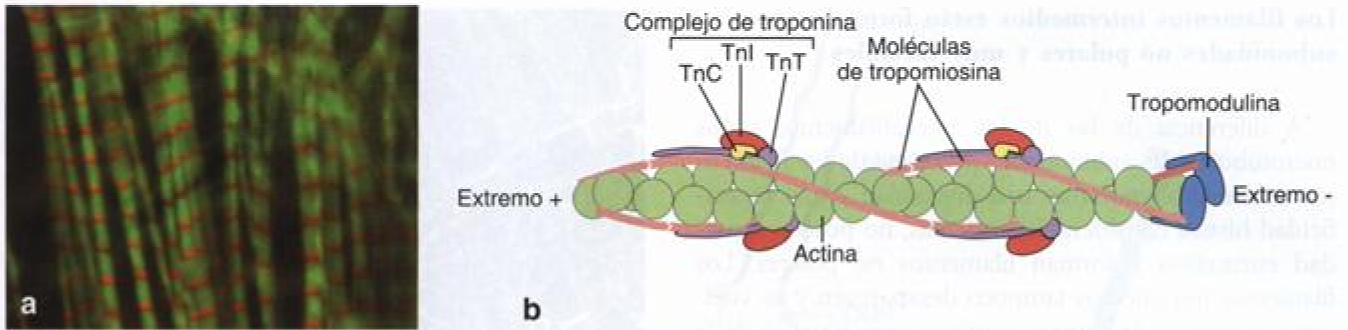


FIGURA 2.46. Organización y estructura de los filamentos finos en las células cardíacas. a. Microfotografía de una célula muscular cardíaca de pollo teñida mediante una técnica de inmunofluorescencia para identificar actina (*verde*), poner en evidencia los filamentos finos, detectar tropomodulina (*rojo*) y mostrar la ubicación de los extremos (–) de crecimiento lento de estos filamentos. La tropomodulina aparece como estriaciones regulares debido a las longitudes y alineamientos uniformes de los filamentos finos en los sarcómeros. 320 ×. (Gentileza de los Drs. Velia F. Fowler y Ryan Littlefield.) **b.** Diagrama de un filamento fino. La polaridad del filamento fino está indicada por el extremo (+) de crecimiento rápido y el extremo (–) de crecimiento lento. Para una claridad mayor sólo se muestra un segmento del filamento total. La tropomodulina está unida a la actina y a la tropomiosina en el extremo (–) de crecimiento lento. El complejo de troponina se une a cada molécula de tropomiosina cada siete monómeros de actina a lo largo de todo el filamento fino.

o a orgánulos. Varios estudios exhaustivos han permitido comprobar la presencia de otras isoformas diversas de miosina no muscular responsables de funciones motoras en muchas células especializadas, como los melanocitos, las células absortivas renales e intestinales, los conos de crecimiento nervioso y las células ciliadas del oído interno.

Los filamentos de actina participan en funciones celulares diversas

Los filamentos de actina con frecuencia se agrupan en fascículos cerca de la membrana plasmática. Entre las funciones de estos filamentos de actina asociados con la membrana figuran las siguientes:

- *Anclaje y movimiento de proteínas de la membrana.* Los filamentos de actina están distribuidos en redes tridimensionales por toda la célula y se utilizan como estructuras de anclaje en las uniones celulares especializadas como los contactos o adhesiones focales.
- *Formación del núcleo estructural de las microvellosidades* en las células epiteliales absortivas. Los filamentos de actina también contribuirían a mantener la forma de la superficie celular apical; por ejemplo, el velo terminal de filamentos de actina en la región apical de la célula sirve para distribuir tensiones debajo de la superficie celular.
- *Locomoción celular.* La locomoción se logra por la fuerza que ejercen los filamentos de actina al polimerizarse a la altura de sus extremos de crecimiento. Muchas células migrantes, en particular las células transformadas de los tumores invasores, utilizan este mecanismo. Como consecuencia de la polimerización de la actina en su borde de avance, las células extienden prolongaciones desde su superficie al empujar la membrana plasmática por delante de los filamentos de actina en crecimiento. Las extensiones del borde de avance de una célula reptante se denominan ***lamelipodios;*** estos contienen fascículos organizados de filamentos de actina en proceso de alargamiento que orientan sus extremos plus hacia la membrana plasmática.
- *Emisión de prolongaciones celulares.* Estas prolongaciones pueden verse en muchas otras células que exhiben protrusiones finas llamadas ***filopodios,*** ubicadas alrededor de su superficie. Como en los lamelipodios, estas protrusiones contienen aglomeraciones laxas de 10 a 20 filamentos de actina dispuestos en la misma dirección, de nuevo con sus extremos plus orientados hacia la membrana plasmática. Los filamentos de actina también son indispensables para los flujos citoplasmáticos, o sea el movimiento del citoplasma en la forma de corrientes líquidas que puede verse en las células de cultivo.

Filamentos intermedios

Los ***filamentos intermedios*** tienen una función de sostén o estructural general. Estos filamentos resistentes se denominan "intermedios" porque su diámetro de 8 a 10 nm es intermedio entre el de los filamentos de actina y el de los microtúbulos. Casi todos los filamentos intermedios están compuestos por subunidades con un peso molecular de alrededor de 50 kDa. Según algunos indicios, muchas de las proteínas estructurales estables de los filamentos intermedios evolucionaron a partir de enzimas muy conservadas, con modificaciones genéticas menores solamente.

Los filamentos intermedios están formados por subunidades no polares y muy variables

A diferencia de las de los microfilamentos y los microtúbulos, las subunidades proteicas de los filamentos intermedios muestran una diversidad y una especificidad hística considerables. Además, no poseen actividad enzimática y forman filamentos no polares. Los filamentos intermedios tampoco desaparecen y se vuelven a formar de la manera continua característica de la mayoría de los microtúbulos y los filamentos de actina. Por estas razones se cree que este tipo de filamento desempeña en principio un papel estructural dentro de la célula y que forma el eslabón citoplasmático de una cadena de filamentos citoplasmáticos, nucleares y extracelulares extendida por todos los tejidos (*fig. 2.47*).

Las proteínas de los filamentos intermedios se caracterizan por tener un ***dominio bastoniforme*** (o en varilla) central muy variable con dominios globulares estrictamente conservados en cada extremo (*fig. 2.48*). Si bien las diversas clases de filamentos intermedios difieren en cuanto a la secuencia de aminoácidos de la región central en varilla y exhiben alguna variación con respecto a sus pesos moleculares, los integrantes de todas las clases comparten una región homóloga que es importante para el autoensamblaje. Los filamentos intermedios se arman a partir de un par de monómeros helicoidales que se enroscan entre sí para formar ***dímeros superenrollados***. Luego dos de estos dímeros se enroscan entre sí en forma antiparalela (es decir que se disponen paralelos pero orientados en sentidos opuestos) para producir un ***tetrámero escalonado*** de dos dímeros superenrollados, con lo que queda formada la unidad no polarizada de los filamentos intermedios (véase fig. 2.48). Cada tetrámero, como unidad individual, se alinea a lo largo del eje del filamento. Los extremos de los tetrámeros se unen para formar los extremos libres del filamento. Este proceso de armado provee una estructura helicoidal escalonada estable en la cual los filamentos están muy juntos y estabilizados adicionalmente por interacciones laterales de unión entre los tetrámeros contiguos.



FIGURA 2.47. Microfotografía electrónica de la región apical de una célula epitelial en la que aparecen filamentos intermedios. En esta microfotografía electrónica, obtenida mediante la técnica de congelación rápida y grabado profundo, se ven la red o velo terminal (*TW*) de una célula epitelial y los filamentos intermedios subyacentes (*IF*). Los largos manojos rectos de filamentos de actina o raicillas (*R*) que se extienden desde las microvellosidades establecen uniones cruzadas con una densa red de microfilamentos provista de muchas proteínas fijadoras de actina. La red de filamentos intermedios puede verse debajo del velo terminal al que se fijan los filamentos de actina de las microvellosidades. 47 000 ×. (Reproducida con autorización de Hirokawa N, Keller TC 3rd, Chasan R, Mooseker MS. Mechanism of brush border contractility studied by the quick-freeze, deep-etch method. J Cell Biol 1983;96: 1325-1336.)

Los filamentos intermedios conforman un grupo heterogéneo de elementos del citoesqueleto que se encuentran en diversos tipos celulares

Los filamentos intermedios están agrupados en cuatro clases principales según su composición proteica y su distribución celular (*cuadro 2.3*):

- *Queratinas (citoqueratinas)*, que constituyen el grupo de filamentos intermedios más diverso y poseen más de 50 isoformas diferentes. Los filamentos de queratina están formados por una gran variedad de subunidades de queratina distintas y se encuentran en diferentes células de estirpe epitelial. Las queratinas especializadas denominadas ***queratinas duras*** están presentes en los anexos cutáneos, como el pelo y las uñas. Los filamentos de queratina cruzan todo el citoplasma de las células epiteliales y, a través de los desmosomas, se conectan con los filamentos de queratina de las células vecinas. Las subunidades de queratina no copolimerizan con proteínas de otros tipos de filamentos intermedios; por lo tanto, forman un sistema citoespecífico e histoespecífico bien definido.
- *Filamentos de vimentina y símil vimentina*, que constituyen una familia diversa de filamentos citoplasmá-

ticos presentes en muchos tipos celulares. En contraste con las queratinas, los integrantes de este grupo forman filamentos homopoliméricos que tienen un solo tipo de proteína de filamento intermedio. Los de ***vimentina*** son los filamentos intermedios más abundantes que hay en todas las células derivadas del mesodermo. Entre los filamentos símil vimentina figuran los de ***desmina*** (característicos de las células musculares), los de ***proteína gliofibrilar ácida*** o ***proteína ácida glial fibrilar*** (*GFAP*) (que hay en los astrocitos y otras células de la neuroglia), los de ***periferina*** (que también están presentes en muchas neuronas) y los de ***sinemina*** y ***paranemina*** (que también están presentes en las células musculares).

- *Neurofilamentos*, que se forman a partir de un grupo triple de proteínas de neurofilamento (NF) cuyos integrantes tienen pesos moleculares diferentes: ***NF-L*** (proteína de peso molecular bajo), ***NF-M*** (proteína de peso molecular intermedio) y ***NF-H*** (proteína de peso molecular alto). Las tres proteínas forman neurofilamentos que se extienden desde el cuerpo celular hacia los extremos de los axones y las dendritas, lo cual provee sostén estructural.
- ***Láminas***, específicamente láminas nucleares, que se asocian con la envoltura nuclear y están formadas por dos tipos de proteínas, lámina A y lámina B. A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de filamentos intermedios hallados en el citoplasma, las láminas están ubicadas en el nucleoplasma de casi todas las células diferenciadas del organismo. En la página 87 se describen su estructura y su función.

Las proteínas asociadas con los filamentos intermedios son indispensables para la integridad de las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular

Diversas proteínas asociadas con los filamentos intermedios funcionan en el citoesqueleto como partes integrales de la arquitectura molecular de las células. Algunas proteínas, como las de la ***familia de las plectinas***, poseen sitios de unión para filamentos de actina, microtúbulos y filamentos intermedios y por ende son importantes para el ensamblaje adecuado del citoesqueleto. Otra familia importante de proteínas asociadas con los filamentos intermedios está compuesta por las ***desmoplaquinas***, las ***proteínas símil desmoplaquina*** y las ***placoglobinas***. Estas proteínas forman las placas de adhesión para los filamentos intermedios, una parte esencial de los desmosomas y los hemidesmosomas. La interacción de los filamentos intermedios con las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular provee rigidez y resistencia mecánica contra las fuerzas extracelulares. En el *cuadro 2.4* se reseñan las características de los tres tipos de filamentos del citoesqueleto.

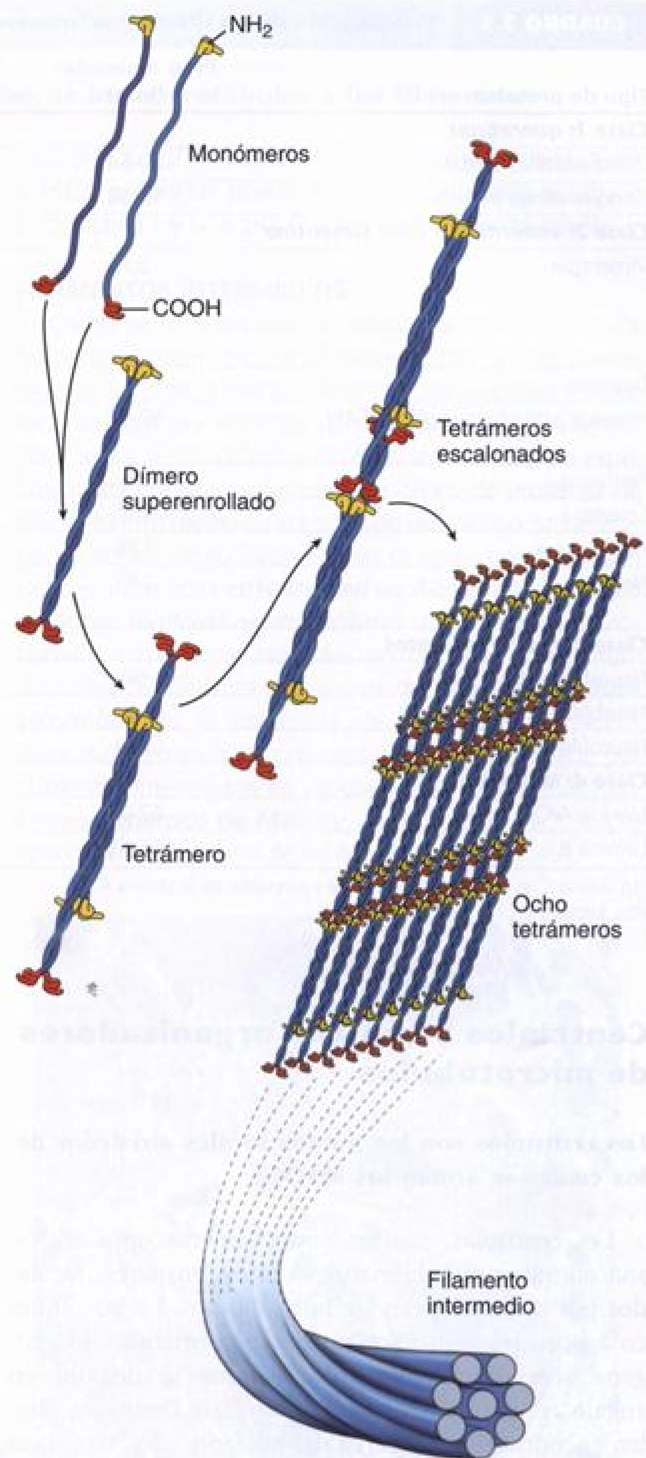


FIGURA 2.48. Polimerización y estructura de los filamentos intermedios. Los filamentos intermedios se autoensamblan a partir de un par de monómeros que se enroscan entre sí de modo paralelo para formar un dímero estable. Luego dos dímeros superenrollados se enroscan entre sí en forma antiparalela para producir un tetrámero escalonado. Este tetrámero forma la unidad no polarizada de los filamentos intermedios. Cada tetrámero, actuando como unidad individual, se alinea a lo largo del eje del filamento y se une al extremo libre de la estructura en proceso de alargamiento. Esta disposición helicoidal escalonada se estabiliza adicionalmente por medio de interacciones ligadoras laterales entre los tetrámeros adyacentes.

CUADRO 2.3 **Clasificación de los filamentos intermedios según la estructura y la organización de sus moléculas**

Tipo de proteína	Peso molecular (kDa)	Distribución en la célula	Células que los contienen
Clase 1: queratinas			
Citoqueratinas ácidas	40-64	Citoplasma	Todas las células epiteliales
Citoqueratinas básicas	52-68	Citoplasma	Todas las células epiteliales
Clase 2: vimentina y símil vimentina			
Vimentina	55	Citoplasma	Células de origen mesenquimático (como células endoteliales, miofibroblastos, algunas células musculares lisas) y algunas células de origen neuroectodérmico
Desmina	53	Citoplasma	Células musculares
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	50-52	Citoplasma	Células de la neuroglia (astrocitos, células de Schwann, células ependimarias y pituicitos)
Periferina	54	Citoplasma	Neuronas
Sinemina	182	Citoplasma	Células musculares
Paranemina	178	Citoplasma	Células musculares
Nestina	240	Citoplasma	Células musculares, algunas células de origen neuroectodérmico
Clase 3: neurofilamentos			
Neurofilamento L (NF-L)	68	Citoplasma	Neuronas
Neurofilamento M (NF-M)	110	Citoplasma	Neuronas
Neurofilamento H (NF-H)	130	Citoplasma	Neuronas
Clase 4: láminas			
Lámina A/C[a]	62-72	Núcleo	Casi todas las células diferenciadas
Lámina B	65-68	Núcleo	Todas las células nucleadas

[a] La lámina C es un producto de corte y empalme de la lámina A.
kDa, kilodalton

Centríolos y centros organizadores de microtúbulos

Los centríolos son los puntos focales alrededor de los cuales se arman los MTOC

Los ***centríolos***, visibles con el microscopio óptico, son cilindros citoplasmáticos cortos, en pares, formados por nueve tripletes de microtúbulos. En las células en reposo los centríolos poseen una orientación ortogonal: uno de los centríolos del par se dispone en ángulo recto con respecto al otro. Los centríolos suelen encontrarse muy cerca del núcleo y con frecuencia están parcialmente rodeados por el aparato de Golgi. Además, a su alrededor hay una zona de material pericentriolar denso y amorfo. La región de la célula que contiene los centríolos y el material pericentriolar se llama ***MTOC*** o ***centrosoma*** (*fig. 2.50*). El MTOC es la región en la que se forman los microtúbulos y desde la que se extienden para alcanzar sus destinos específicos dentro de la célula. Por lo tanto, el MTOC controla la cantidad, la polaridad, la dirección, la orientación y la organización de los microtúbulos formados durante la interfase del ciclo celular. El desarrollo del MTOC propiamente dicho depende sólo de la presencia de centríolos Si faltan los centríolos, los MTOC no aparecen y la formación de los microtúbulos sufre alteraciones graves.

El MTOC contiene centríolos y muchas estructuras anulares que inician la formación de los microtúbulos

El MTOC contiene una matriz amorfa de más de 200 proteínas entre las que figuran las γ-tubulinas que se organizan en estructuras con forma de anillo. Cada anillo de γ-tubulina sirve como punto de inicio (sitio de nucleación) para el crecimiento de un microtúbulo que se arma a partir de dímeros de tubulina; los dímeros de α-tubulina y β-tubulina se añaden con una orientación específica al anillo de γ-tubulina. El extremo minus del microtúbulo permanece fijado al MTOC y el extremo plus es el que crece hacia la membrana plasmática (véase fig. 2.50).

Los centríolos proveen cuerpos basales para los cilios y los flagelos y alinean el huso mitótico durante la división celular

Aunque los centríolos se descubrieron hace más de un siglo, sus funciones precisas, su replicación y su forma de armarse siguen sin conocerse bien. Las funciones de los centríolos pueden organizarse en dos categorías:

Recuadro 2.2 Correlación clínica: anomalías de los microtúbulos y los filamentos

Las anomalías relacionadas con la organización y la estructura de los microtúbulos, los microfilamentos (actina) y los filamentos intermedios son la causa de una gran variedad de trastornos patológicos. Estas anomalías conducen a defectos en el citoesqueleto y pueden producir diversos trastornos relacionados con el transporte vesicular, la acumulación intracelular de proteínas patológicas y la alteración de la movilidad celular.

MICROTÚBULOS

Los defectos en la organización de los microtúbulos y las proteínas asociadas con los microtúbulos pueden inmovilizar los cilios del epitelio de las vías aéreas e interferir sobre la capacidad del aparato respiratorio para eliminar las secreciones acumuladas. Este síndrome, conocido como ***síndrome de Kartagener*** (véase p. 118), también causa la disfunción de los microtúbulos de los flagelos de los espermatozoides, lo que produce esterilidad masculina. También puede causar infertilidad en las mujeres por alteraciones en el transporte ciliar del óvulo dentro de la trompa uterina.

Los microtúbulos son indispensables para el transporte vesicular (endocitosis y exocitosis) y para la movilidad celular. Ciertos fármacos, como la ***colchicina***, se fijan a las moléculas de tubulina e impiden su polimerización; este fármaco es útil en el tratamiento de los episodios agudos de gota, para impedir la migración de los neutrófilos y para disminuir su capacidad de respuesta ante el depósito de cristales de urato en los tejidos. La ***vinblastina*** y la ***vincristina*** pertenecen a otra familia de fármacos que se fijan a los microtúbulos e inhiben la formación del huso mitótico indispensable para la división celular. Estos fármacos se usan como agentes antimitóticos y antiproliferativos en el tratamiento del cáncer. Otro fármaco, el ***taxol***, que se utiliza en la quimioterapia contra el cáncer de mama, estabiliza los microtúbulos e impide su despolimerización (una acción opuesta a la de la colchicina), lo que detiene a las células cancerosas en diversas etapas de su división.

MICROFILAMENTOS (DE ACTINA)

Los filamentos de actina son indispensables para las diversas etapas de la migración de los leucocitos así como para la funciones fagocíticas de varias células. Algunos productos farmacológicos, como la ***citocalasina B*** y la ***citocalasina D***, impiden la polimerización de la actina al fijarse al extremo plus del microfilamento y así inhiben la migración de los leucocitos, la fagocitosis y la división celular (citocinesis). Varias toxinas de hongos venenosos, como la ***faloidina***, también se fijan a los filamentos de actina, los estabilizan e impiden su despolimerización. En el laboratorio con frecuencia se utilizan derivados de la familia de las falotoxinas (p. ej., NDB-falacidina), conjugados con colorantes fluorescentes, para teñir los filamentos de actina (véase *fig. 2.44*). La exposición prolongada de la célula a estas sustancias puede romper el equilibrio dinámico entre actina F y la actina G y producir la muerte celular.

FILAMENTOS INTERMEDIOS

Como ya se mencionó, la estructura molecular de los filamentos intermedios es histoespecífica y comprende muchos tipos de proteínas diferentes. Varias enfermedades son causadas por defectos del armado de los filamentos intermedios. Estos defectos también se han inducido experimentalmente por mutaciones de genes de proteínas de filamento intermedio en animales de laboratorio. Las alteraciones de los neurofilamentos en el tejido encefálico son características de la ***enfermedad de Alzheimer***, en la que se forman ***ovillejos neurofibrilares*** que contienen neurofilamentos y proteínas asociadas con los filamentos intermedios. Una característica prominente de la ***cirrosis hepática alcohólica*** es la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas compuestas en su mayor parte por filamentos intermedios de citoqueratina. Estas inclusiones, llamadas ***cuerpos de Mallory***, se ven con el microscopio óptico en el citoplasma de los hepatocitos (*fig. 2.49*).

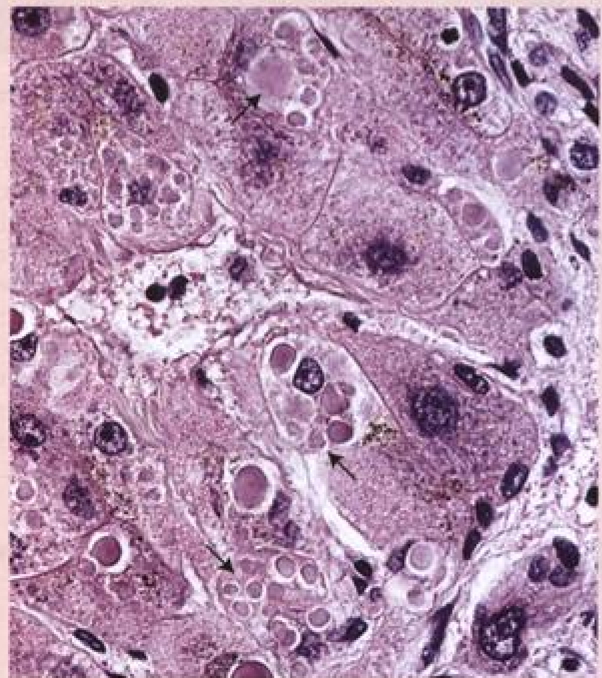


FIGURA 2.49. Microfotografía de cuerpos de Mallory. La acumulación de filamentos intermedios de queratina para formar inclusiones intracelulares a menudo se relaciona con lesiones específicas de las células. En la cirrosis hepática alcohólica los hepatocitos exhiben estas inclusiones (*flechas*), conocidas como cuerpos de Mallory. Obsérvese que los linfocitos y los macrófagos responsables de una reacción inflamatoria intensa rodean las células con cuerpos de Mallory. 900 ×.

CUADRO 2.4 Reseña de las características de los tres tipos de elementos del citoesqueleto

	Microfilamentos (filamentos de actina)	Filamentos intermedios	Microtúbulos
Forma	Organización lineal helicoidal bicatenaria	Fibras trenzadas a la manera de cuerdas	Cilindros huecos largos no ramificados
Diámetro (nm)	6-8	8-10	20-25
Subunidad proteica básica	Monómero de actina G (PM 42 kDa)	Proteínas de filamento intermedio diversas (PM ~50 kDa)	Dímeros de α-tubulina y β-tubulina (PM 54 kDa); la γ-tubulina de los MTOC es necesaria para la nucleación de los microtúbulos; en los MTOC y en los cuerpos basales hay δ-tubulina, ε-tubulina, ζ-tubulina y η-tubulina
Actividad enzimática	Actividad hidrolítica de ATP	Ninguna	Actividad hidrolítica de GTP
Polaridad	Sí; el extremo minus (–) o puntiagudo es de crecimiento lento; el extremo plus (+) o barbado es de crecimiento más rápido	No polares	Sí; el extremo minus (–) no crece y está incluido en el MTOC; el extremo plus (+) es el que crece
Proceso de armado	Se añaden monómeros de actina G al filamento que crece; para la polimerización se necesitan K^+, Mg^{2+} y ATP, que se hidroliza a ADP luego de la incorporación de cada molécula de actina G en el filamento	Dos pares de monómeros forman dos dímeros superenrollados; luego, dos de estos dímeros se enroscan entre sí para formar un tetrámero escalonado que se alinea con el eje del filamento y se une al extremo libre de la estructura en proceso de alargamiento	En el sitio de nucleación los dímeros de α-tubulina y β-tubulina se añaden al anillo de γ-tubulina extremo con extremo; cada molécula dimérica fija GTP antes de incorporarse al microtúbulo en crecimiento; para la polimerización también se necesita Mg^{2+}; se polimeriza un complejo GTP-tubulina y, luego de la incorporación, el GTP se hidroliza a GDP
Fuente de energía necesaria para el armado	ATP	Desconocida	GTP
Características	Filamentos delgados y flexibles	Estructuras resistentes y estables	Exhiben inestabilidad dinámica
Proteínas asociadas	Gran variedad de proteínas fijadoras de actina (ABP) con funciones diferentes: fascina (formación de haces), gelsolina (corte de microfilamentos), proteína CP (formación de casquetes), espectrina (formación de enlaces cruzados), miosinas I y II (funciones motoras)	Proteínas asociadas con los filamentos intermedios: plectinas (fijación de microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios), desmoplaquinas y placoglobinas (adhesión de filamentos intermedios a desmosomas y hemidesmosomas)	Proteínas asociadas con los microtúbulos (MAP): MAP-1, 2, 3 y 4, MAPτ y TOG_p regulan el armado, estabilizan los microtúbulos y los adhieren a orgánulos específicos; las proteínas motoras (dineínas y cinesinas) son necesarias para el movimiento de los orgánulos
Ubicación en la célula	Centro de las microvellosidades; velo o red terminal; concentrados debajo de la membrana plasmática; elementos contráctiles de las células musculares; anillo contráctil en la división celular	Se extienden a través del citoplasma conectando desmosomas y hemidesmosomas; en el núcleo están justo debajo de la membrana nuclear interna	Centro de cilios; emergen del MTOC y se distribuyen hacia la periferia de la célula; huso mitótico, centrosoma
Funciones principales	Proveen los componentes esenciales a los elementos contráctiles de las células musculares (sarcómeros)	Proveen solidez y resistencia mecánica frente a las fuerzas de cizallamiento	Proveen una red de carriles para el movimiento de los orgánulos dentro de la célula; permiten el movimiento de batido de los cilios y el desplazamiento de los cromosomas durante la división celular

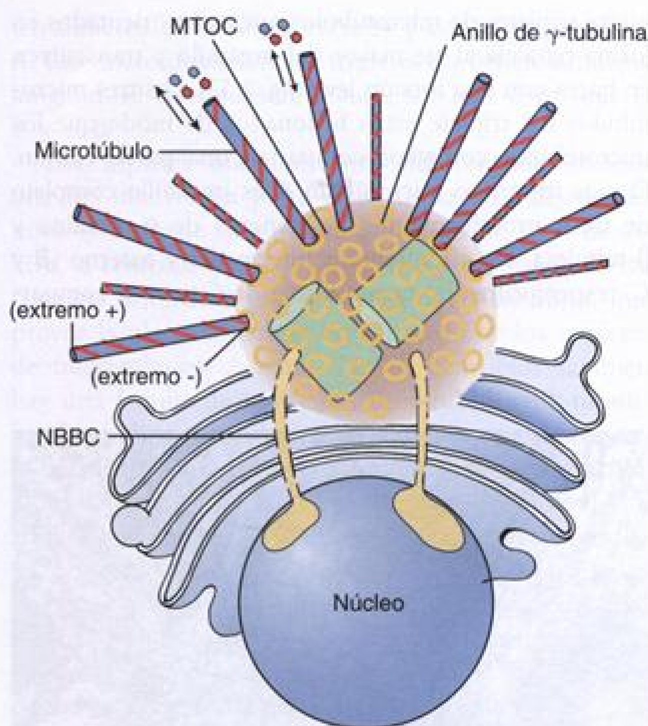


FIGURA 2.50. Estructura del centro organizador de microtúbulos (MTOC). Este diagrama muestra la ubicación del MTOC en relación con el núcleo y el aparato de Golgi. En algunas especies el MTOC está fijado a la envoltura nuclear por una proteína contráctil, el conector núcleo-cuerpo basal (*NBBC*). El MTOC contiene los centríolos y una matriz proteica amorfa con abundancia de anillos de γ-tubulina. Cada anillo de γ-tubulina sirve como sitio de nucleación para el crecimiento de un solo microtúbulo. Obsérvese que el extremo minus (–) del microtúbulo permanece adherido al MTOC y el extremo plus (+) representa el extremo de crecimiento que se dirige hacia la membrana plasmática.

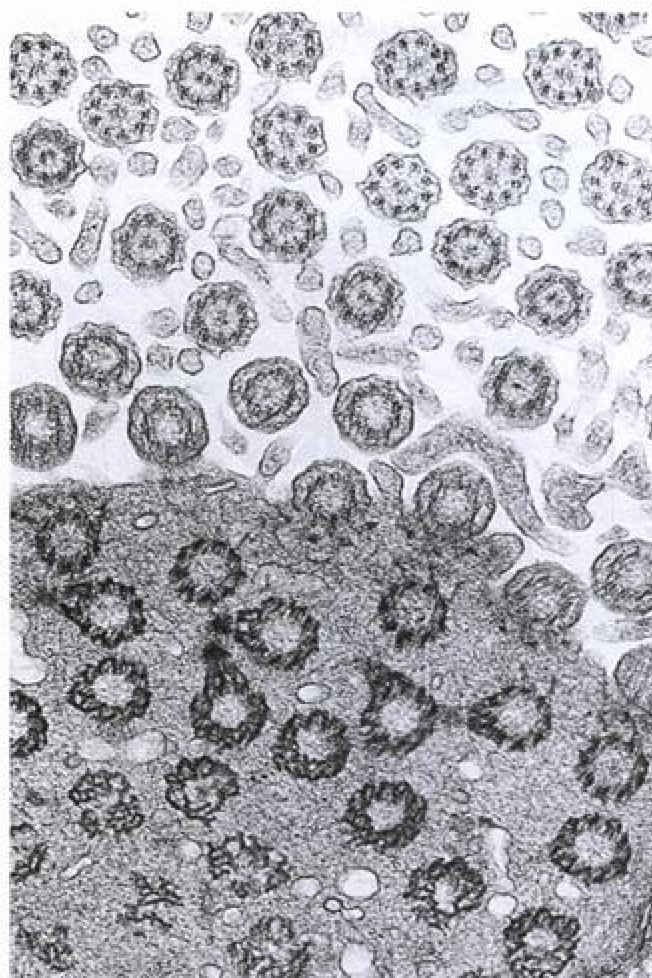


FIGURA 2.51. Cuerpos basales y cilios. En esta microfotografía electrónica se ven los cuerpos basales y los cilios seccionados transversalmente como aparecen en un corte oblicuo a través de la región apical de una célula ciliada de las vías respiratorias. Obsérvese la disposición de los microtúbulos de los cilios en un modelo 9 + 2, en el cual nueve dobletes microtubulares periféricos rodean dos microtúbulos centrales. Los cuerpos basales carecen del par central de microtúbulos. La configuración de tripletes microtubulares en los cuerpos basales se ve como una estructura más densa que la configuración de dobletes en los cilios. 28 000 ×. (Gentileza de Patrice C. Abell-Aleff.)

- *Formación de cuerpos basales.* Una de las funciones importantes del centríolo es proveer cuerpos basales, que son necesarios para el armado de los cilios y los flagelos (*fig. 2.51*). Los cuerpos basales se forman por la replicación de los centríolos que da origen a muchos ***procentríolos.*** Cada procentríolo migra al sitio adecuado en la superficie de la célula, en donde se convierte en un cuerpo basal. El cuerpo basal actúa como el centro organizador para un cilio. Los microtúbulos crecen desde el cuerpo basal y empujan la membrana celular hacia afuera para que al alargarse se forme el cilio maduro. El proceso de la formación de los cilios se describe en la página 119.
- *Formación de husos mitóticos.* Durante la mitosis los centríolos son necesarios para la formación de los MTOC y de los ***microtúbulos astrales.*** Los microtúbulos astrales se forman alrededor de cada centríolo individual distribuidos como si fueran las puntas de una estrella. Son decisivos para establecer el eje del huso mitótico en desarrollo. En algunas células animales el propio huso mitótico (principalmente los microtúbulos cinetocóricos) se forma por mecanismos independientes del MTOC y consiste en microtúbulos que tienen su origen en los cromosomas. Los datos obtenidos en experimentos recientes indican que con la falta de centríolos no se desarrollan microtúbulos astrales y esto provoca errores de orientación del huso mitótico (*fig. 2.52*). Por consiguiente, la función principal de los centríolos en la mitosis es ubicar en forma adecuada el huso mitóti-

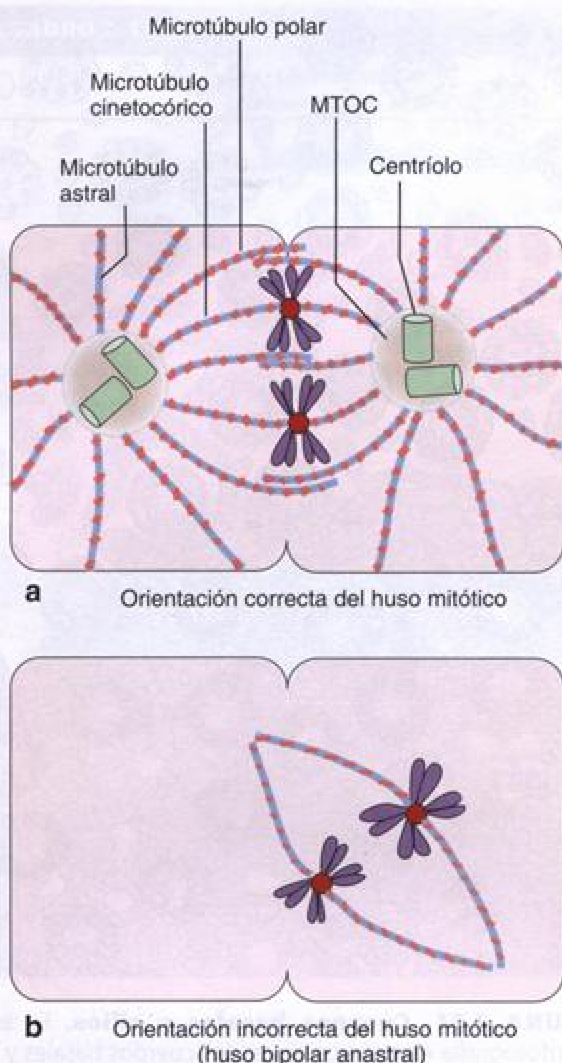


FIGURA 2.52. Huso mitótico durante la división celular normal y en células carentes de centríolos. a. En este esquema se ve la orientación del huso mitótico en una célula normal durante la mitosis. Obsérvense la posición de los centríolos y la distribución de los microtúbulos del huso. **b.** En una célula carente de centríolos la mitosis ocurre pero se forma un huso mitótico que sólo contiene microtúbulos cinetocóricos. Así, ambos polos del huso mitótico carecen de los microtúbulos astrales que ubican el huso en el plano adecuado durante la mitosis. Un huso mal orintado como este recibe el nombre de huso bipolar anastral. (Basada en Marshall WF, Rosenbaum JL. How centrioles work: lessons from green yeast. Curr Opin Cell Biol 2000; 112: 119-125.)

co mediante el reclutamiento de los MTOC desde los que los microtúbulos astrales puedan crecer y establecer el eje para el huso en desarrollo.

La característica dominante de los centríolos es la disposición cilíndrica de tripletes de microtúbulos con proteínas asociadas

Con el MET se comprueba que cada centríolo tiene alrededor de 0,2 μm de longitud y está compuesto por nueve tripletes de microtúbulos que están orientados en forma paralela al eje mayor del orgánulo y transcurren en haces con una torsión leve (*fig. 2.53*). Los tres microtúbulos del triplete están fusionados de modo que los microtúbulos contiguos comparten una pared común. El más interno o ***microtúbulo A*** es un anillo completo de trece protofilamentos de dímeros de α-tubulina y β-tubulina; los microtúbulos intermedio y externo (***B*** y ***C***, respectivamente) tienen forma de C porque compar-

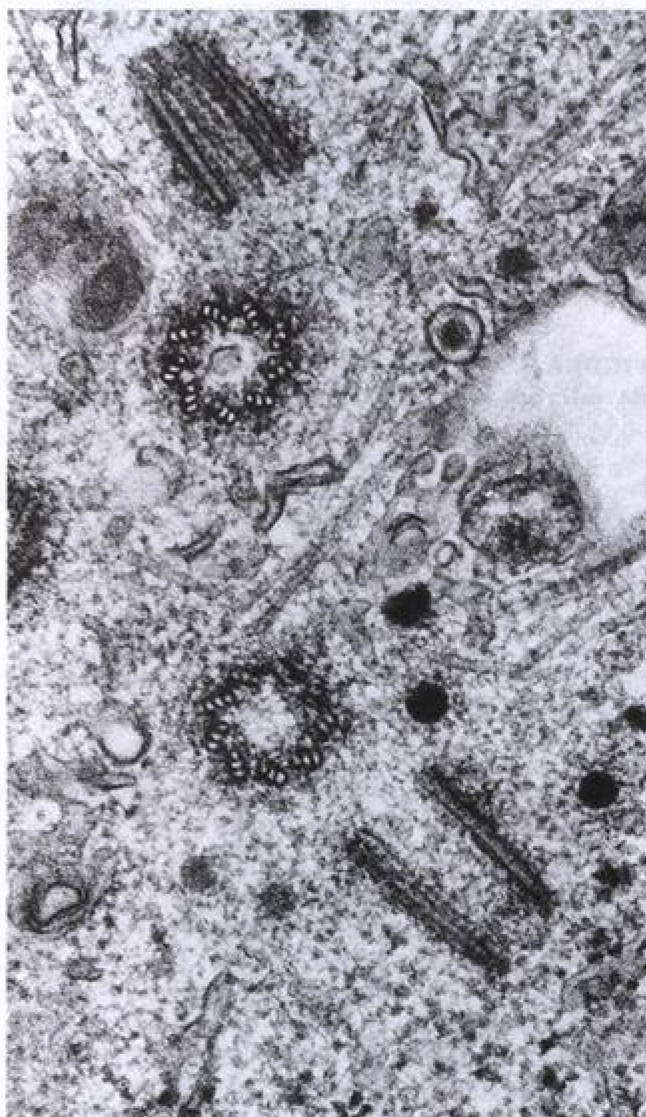


FIGURA 2.53. Microfotografía electrónica de centríolos padre e hijo en un fibroblasto. Obsérvese que el centríolo cortado de través en cada uno de los pares muestra la configuración típica de tripletes de microtúbulos. El centríolo de abajo, a la derecha, se seccionó longitudinalmente por su centro, mientras que el de arriba, a la izquierda, se seccionó también a lo largo de su eje mayor pero en forma tangencial. 90 000 ×. (Gentileza de los Drs. Manley McGill, D.P. Highfield, T.M. Monahan y Bill R. Brinkley.)

ten dímeros de tubulina entre sí y con el microtúbulo *A*. Los microtúbulos de los tripletes no tienen la misma longitud. El microtúbulo C suele ser más corto que el A y el B.

Los tripletes microtubulares del centríolo rodean una luz interna. La parte distal de la luz (alejada del núcleo) contiene una proteína fijadora de Ca^{2+} de 20 kDa, la ***centrina*** (*fig. 2.54*). La parte proximal de la luz (cercana al núcleo) está revestida por **γ-tubulina**, que provee la plantilla para la organización de los tripletes de microtúbulos. Además, en los centríolos también hay una familia de moléculas de **δ-tubulina**, **ε-tubulina**, **ζ-tubulina** y **η-tubulina** de descubrimiento reciente, lo mismo que complejos proteicos de ***pericentrina***. Otras proteínas, como la ***proteína p210***, forman un anillo de moléculas que parece vincular el extremo distal del centríolo con la membrana plasmática. En los linfocitos humanos se han descubierto conexiones filamentosas entre los integrantes del par de centríolos. En otros organismos dos puentes proteicos, las ***fibras de conexión proximal*** y ***distal***, conectan entre sí los centríolos del par (*fig. 2.54*). En las células que se dividen estas conexiones participan en la distribución de los centríolos hacia cada una de las células hijas. En algunos organismos el extremo proximal de cada centríolo está fijado a la envoltura nuclear por medio de proteínas contráctiles llamadas ***conectores núcleo-cuerpo basal*** (*NBBC* = *n*ucleus-*b*asal *b*ody *c*onnectors). Su función es unir el centríolo a los polos del huso mitótico durante la mitosis. En las células humanas la conexión centrosoma-núcleo parece estar mantenida por estructuras filamentosas del citoesqueleto. Una característica distintiva de los centríolos de mamífero es la diferencia que hay entre cada miembro del par centriolar. Uno de los centríolos (el llamado ***centríolo maduro***) posee satélites pediculados y apéndices laminares cuya función no se conoce (véase fig. 2.54). El otro centríolo (denominado ***centríolo inmaduro***) carece de satélites o apéndices.

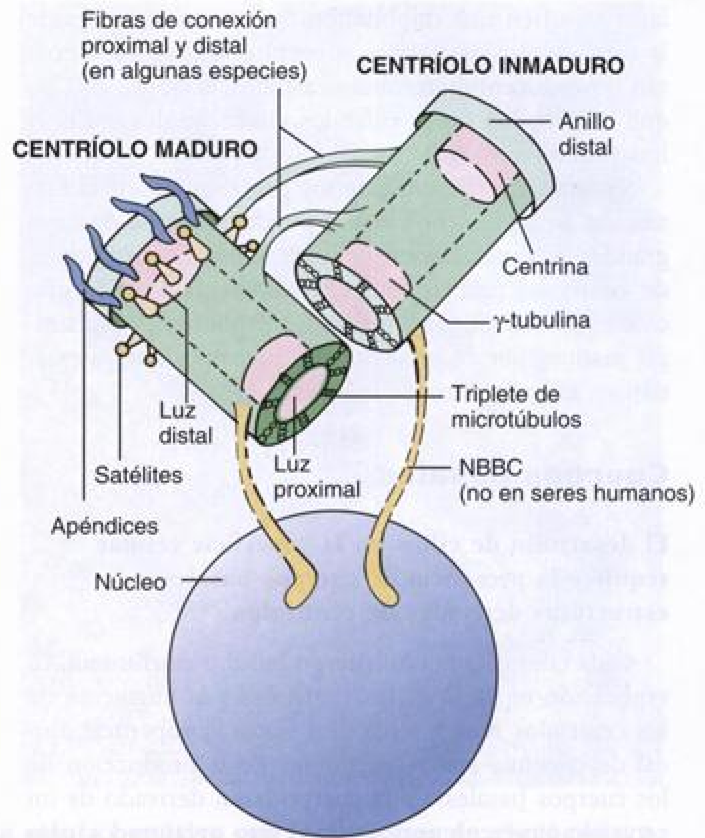


FIGURA 2.54. Esquema de la estructura de los centríolos. En las células que no se están dividiendo los centríolos se distribuyen en pares en los cuales cada integrante forma un ángulo recto con el otro. Además, uno de los centríolos es más maduro (generado por lo menos dos ciclos celulares antes) que el otro centríolo, que fue generado en el ciclo celular previo. El centríolo maduro se caracteriza por tener satélites y apéndices. Los centríolos se ubican muy cerca del núcleo. Los componentes estructurales básicos de cada centríolo son tripletes de microtúbulos que forman la estructura cilíndrica típica con una luz central. La parte proximal de la luz está revestida por γ-tubulina, que provee la plantilla para la nucleación y la organización de los tripletes microtubulares. La parte distal de cada luz contiene la proteína centrina. En algunas especies dos puentes proteicos, las fibras de conexión proximal y distal, conectan cada centríolo de un par. En algunas especies, pero no en los seres humanos, el extremo proximal de cada centríolo está adherido a la envoltura nuclear por una proteína contráctil conocida como conector núcleo-cuerpo basal (*NBBC*).

Antes de la división celular, junto a cada centríolo preexistente se forma, en ángulo recto con él, un nuevo centríolo

Antes de la división celular, mientras se está duplicando el DNA en la fase S del ciclo celular (véase p. 89), los centríolos también se duplican. Este acontecimiento tiene una asociación estrecha con la activación del complejo ciclina E-Cdk2 durante la fase S del ciclo celular (véase la p. 93). Este complejo fosforila directamente la proteína nuclear ***nucleofosmina***, que tiene a su cargo el inicio de la duplicación de los centríolos. Una pequeña masa de material granular y fibrilar, el ***procentríolo***, aparece al lado de cada centríolo y aumenta gradualmente de tamaño para formar un apéndice perpendicular al progenitor. Conforme la masa crece se desarrollan microtúbulos en ella (en general durante las fases S y G_2 del ciclo celular), que primero aparecen en la forma de túbulos simples, luego como dobletes y por último como tripletes. Se forma así un nuevo centríolo inmaduro junto a cada centríolo preexistente y su duplicación ocurre en una orientación perfectamente perpendicular. Los centríolos son los únicos orgánulos además del núcleo celu-

lar que sufren una duplicación tan exacta. Después de la duplicación las parejas progenitor-vástago se separan y producen microtúbulos astrales, acciones con las que definen los polos entre los cuales se desarrolla el huso mitótico.

Sin embargo, durante ciertos procesos (p. ej., la formación de un epitelio ciliado) pueden armarse de novo grandes aglomeraciones de centríolos independientes de centríolos preexistentes. El fenómeno de la formación centriolar de novo puede ser explicado por la simple maduración de procentríolos invisibles que ya existían en el citoplasma de la célula.

Cuerpos basales

El desarrollo de cilios en la superficie celular requiere la presencia de cuerpos basales, estructuras derivadas de centríolos

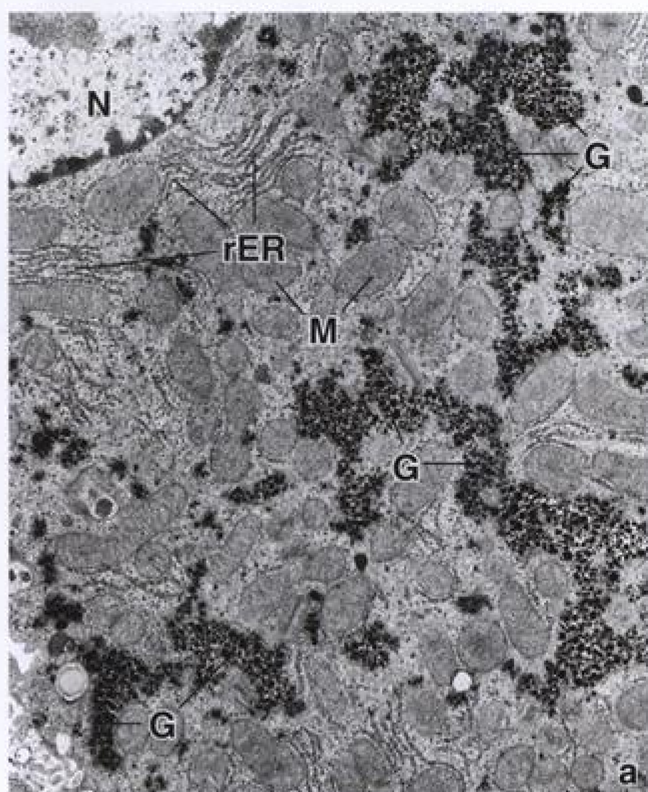
Cada cilio necesita un ***cuerpo basal*** o ***cinetosoma***. La replicación repetida de los centríolos y la migración de los centríolos recién replicados hacia la superficie apical de la célula son responsables de la producción de los cuerpos basales. Cada cuerpo basal derivado de un centríolo sirve entonces como centro organizador para el armado de los microtúbulos del cilio. La estructura central (axonema) de un cilio está compuesta por un conjunto microtubular complejo que tiene dos microtúbulos centrales rodeados por nueve dobletes microtubulares. La función organizadora del cuerpo basal es diferente de la del MTOC. Los dobletes de microtúbulos del axonema son continuos con los microtúbulos A y B del cuerpo basal y partir de los cuales se desarrollan por la adición de dímeros de α-tubulina y β-tubulina en el extremo plus de crecimiento.

INCLUSIONES

Las inclusiones contienen productos de la actividad metabólica de la célula y consisten principalmente en gránulos de pigmento, gotitas de lípidos y glucógeno

Las ***inclusiones*** son estructuras citoplasmáticas o nucleares con propiedades tintoriales características que se forman a partir de los productos metabólicos de la célula. Se las considera componentes celulares sin capacidad de movimiento y sin vida. Algunas de ellas, como los gránulos de pigmento, están rodeadas por una membrana plasmática; otras, por ejemplo las gotitas de lípidos y el glucógeno, no lo están y se encuentran en la matriz citoplasmática o nuclear.

- La ***lipofuscina*** es un pigmento pardo dorado visible en los preparados de rutina teñidos con H-E. Se ve con facilidad en las células que no se dividen, como las neuronas y las células musculares esqueléticas y cardíacas. La lipofuscina se acumula con el pasar de los años en la mayoría de las células eucariontes como consecuencia del envejecimiento celular; por lo tanto, con frecuencia recibe el nombre de "pigmento de desgaste". Esta inclusión es un conglomerado de lípidos, metales y moléculas orgánicas que se acumulan dentro de las células como resultado de la degradación oxidativa mitocondrial y la digestión lisosómica. Las células fagocíticas, como los macrófagos, también pueden contener lipofuscina, que se acumula por la digestión de bacterias, partículas extrañas, detritos celulares y sus propios orgánulos. Experimentos recientes señalan que la acumulación de lipofuscina sería un indicador preciso de estrés celular.
- La ***hemosiderina*** es un complejo de hierro depositado que está en el citoplasma de muchas células. Lo más probable es que esté formado por los residuos no digeribles de la hemoglobina y su presencia está relacionada con la fagocitosis de los eritrocitos. La hemosiderina se detecta con mucha facilidad en el bazo, en donde se fagocitan los eritrocitos envejecidos, pero también aparece en los macrófagos alveolares del tejido pulmonar, en especial después de una infección pulmonar acompañada de una hemorragia leve en los alvéolos. Con el microscopio óptico se ve como gránulos pardos oscuros, indistinguibles de los de lipofuscina. Los gránulos de hemosiderina pueden teñirse diferencialmente mediante el uso de técnicas histoquímicas para la detección de hierro.
- El ***glucógeno*** es un polisacárido muy ramificado utilizado como forma de almacenamiento de la glucosa. No se tiñe con las técnicas de preparación histológica de rutina para la microscopia óptica porque suele desaparecer durante el procedimiento pero puede verse con el microscopio óptico después de aplicar procedimientos de fijación y coloración especiales (como la tinción con azul de toluidina o el método del PAS). Los hepatocitos y las células musculares estriadas, que en general contienen una gran cantidad de glucógeno, pueden exhibir regiones de aspecto vacío en las que antes estaba el carbohidrato. En las microfotografías electrónicas el glucógeno aparece como gránulos de 25 a 30 nm de diámetro o como aglomeraciones de estos gránulos que a menudo ocupan grandes porciones del citoplasma (*fig. 2.55*).
- Las ***inclusiones lipídicas*** (***gotitas de lípidos***) suelen ser inclusiones de sustancias nutritivas que proveen energía para el metabolismo celular. Las gotitas de lípidos pueden aparecer en una célula por un tiempo muy breve (p. ej., en las células absortivas intestinales) o pueden permanecer por un período prolongado (p. ej., en los adipocitos). En los adipocitos



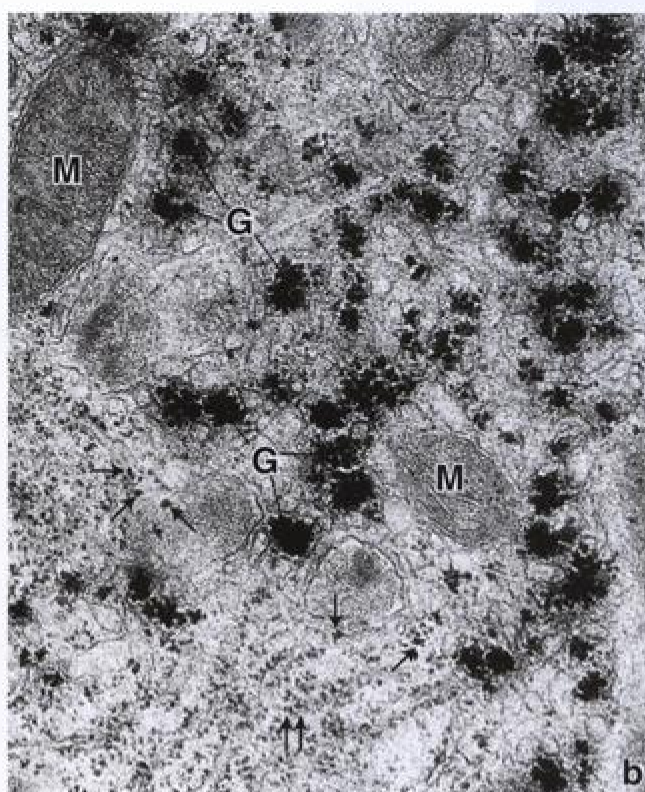


FIGURA 2.55. Microfotografías electrónicas de una célula hepática con inclusiones de glucógeno. a. Microfotografía electrónica de poco aumento en la que se ve parte de un hepatocito y parte de su núcleo (*N, arriba a la izquierda*). El glucógeno (*G*) aparece como masas electrondensas irregulares. También se ven cisternas del retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y mitocondrias (*M*). 10 000 ×. **b.** Esta microfotografía electrónica con más aumento permite ver el glucógeno (*G*) en la forma de aglomeraciones de partículas pequeñas. Hasta las aglomeraciones más pequeñas (*flechas*) parecen estar compuestas por varias partículas de glucógeno de un tamaño menor. La densidad del glucógeno es considerablemente mayor que la de los ribosomas (*abajo, a la izquierda*). 52 000 ×.

con frecuencia ocupan la mayor parte del volumen citoplasmático y comprimen el citoplasma con sus orgánulos contra la periferia celular, de modo que sólo queda un fino reborde citoplasmático alrededor de la inclusión enorme. Las gotitas de lípidos suelen ser extraídas por los solventes orgánicos utilizados para preparar los tejidos para la microscopia tanto óptica como electrónica. Lo que se considera una "gotita de lípidos" en la microscopia óptica en realidad es un hueco que ha quedado en el citoplasma donde antes se hallaba el lípido extraído. En las personas con defectos genéticos de las enzimas que participan en el metabolismo de los lípidos las gotitas de lípidos pueden acumularse en sitios no habituales o en cantidades anormales. Estos trastornos se clasifican como enfermedades por almacenamiento de lípidos o tesaurismosis lipídicas.

- Las ***inclusiones cristalinas*** contenidas en ciertas células se reconocen con el microscopio óptico. En los seres humanos estas inclusiones se encuentran en las células sustentaculares (de Sertoli) e intersticiales (de Leydig) del testículo. Con el MET se han hallado inclusiones cristalinas en muchos tipos celulares y en casi todas las partes de la célula, incluido el núcleo y la mayoría de los orgánulos citoplasmáticos. Algunas de estas inclusiones contienen proteínas de virus, material de almacenamiento o metabolitos celulares pero la importancia de otras no se ha dilucidado.

MATRIZ CITOPLASMÁTICA

La matriz citoplasmática es un gel acuoso concentrado compuesto por moléculas de formas y tamaños diferentes

La ***matriz citoplasmática*** (sustancia fundamental o ***citosol***) muestra muy poca estructura específica con la microscopia óptica o electrónica convencional y se ha descrito tradicionalmente como una solución acuosa concentrada con moléculas de diferentes tamaños y formas (p. ej., electrólitos, metabolitos, RNA y proteínas sintetizadas). En la mayor parte de las células es el compartimiento individual más grande. La matriz citoplas-

mática es el sitio donde ocurren los procesos fisiológicos que son fundamentales para la vida de la célula (síntesis de proteínas, degradación de nutrientes). En estudios de cortes de entre 0,25 y 0,5 µm con microscopia electrónica de alto voltaje (MEAV) se ha podido comprobar la existencia de una red estructural tridimensional compleja compuesta por delgadas ***hebras microtrabeculares*** y ***vinculadores cruzados.*** Esta red provee un sustrato estructural sobre el cual ocurren reacciones citoplasmáticas como aquellas en las que participan los ribosomas libres y el movimiento y el transporte citoplasmático regulado y dirigido de los orgánulos.

El núcleo celular

3

GENERALIDADES DEL NÚCLEO

El núcleo es un compartimiento limitado por membrana que contiene el genoma (la información genética) en las células eucariontes

El núcleo celular contiene la información genética, junto con la maquinaria para la duplicación del DNA y para la transcripción y el procesamiento del RNA. El núcleo de una célula que no está dividiéndose, también llamada ***célula en interfase,*** tiene los componentes que siguen:

- *Cromatina,* material nuclear organizado en eucromatina y heterocromatina. Contiene DNA asociado con una masa más o menos igual de proteínas nucleares diversas (p. ej., histonas) que son necesarias para la función del DNA.
- *Nucléolo,* una región pequeña dentro del núcleo que contiene DNA en forma de genes de RNA ribosómico (rRNA) activos desde el punto de vista transcripcional, RNA y proteínas. El nucléolo es el sitio donde ocurre la síntesis del rRNA y contiene proteínas reguladoras del ciclo celular.
- *Envoltura nuclear,* el sistema de membranas que rodea el núcleo de la célula. Está compuesto por una membrana interna y otra externa que están separadas por un espacio (cisterna perinuclear) y perforadas por los poros nucleares. La membrana externa de la envoltura nuclear es continua con la del retículo endoplasmático rugoso (RER) y con frecuencia tiene ribosomas adosados.
- *Nucleoplasma,* todo el contenido nuclear que no es cromatina ni nucléolo.

COMPONENTES DEL NÚCLEO

Cromatina

La cromatina, un complejo de DNA y proteínas, es responsable de la basofilia característica del núcleo

En las células eucariontes, la longitud de la molécula de DNA es unas 100 000 veces mayor que el diámetro del núcleo. Por consiguiente, el DNA tiene que estar muy plegado y compactado en el núcleo celular. Esto se logra mediante la formación de un complejo nucleoproteico singular llamado ***cromatina***. El complejo de la cromatina consiste en DNA y proteínas estructurales. El plegamiento adicional de la cromatina, como el que ocurre durante la mitosis, produce las estructuras denominadas ***cromosomas***. Entre las proteínas de la cromatina hay cinco proteínas básicas llamadas ***histonas*** y otras ***proteínas no histonas***. Una característica singular de la compactación cromatínica es que permite que la maquinaria de transcripción tenga acceso a aquellas regiones de los cromosomas que son necesarias para la expresión de los genes.

En la mayoría de las células la cromatina no tiene un aspecto homogéneo; por el contrario, cúmulos de una cromatina muy teñida están incluidos en un fondo general de tinción más leve. El material con tinción más intensa es una cromatina muy condensada que recibe el nombre de ***heterocromatina,*** mientras que el material poco teñido es una forma dispersa llamada ***eucromatina*** (en donde se halla la mayoría de los genes transcritos). La basofilia característica de la cromatina (p. 6) es consecuencia de los grupos fosfato del DNA. La heterocromatina se distribuye en tres ubicaciones (*fig. 3.1*):

- La ***cromatina marginal*** está en el perímetro del núcleo (la estructura que los microscopistas ópticos llamaban antes membrana nuclear en realidad es en su mayor parte cromatina marginal).
- Los ***cariosomas*** son cuerpos bien definidos de forma y tamaño irregulares que están situados por todo el núcleo.
- La ***cromatina asociada con el nucléolo*** es cromatina que se encuentra en relación con el nucléolo.

La heterocromatina se tiñe con la hematoxilina y con colorantes básicos; también se ve bien con la técnica de Feulgen (una reacción histoquímica específica para la desoxirribosa en el DNA, p. 7) y con colorantes vitales fluorescentes como los de Hoechst y el yoduro de propidio. La heterocromatina es la que explica la tinción conspicua del núcleo en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E).

La eucromatina no es obvia en la microscopia óptica. Se halla presente en el nucleoplasma en las regiones "claras" o transparentes que hay entre la heterocromatina y alrededor de ella. En las microfotografías electrónicas de rutina no se ve una demarcación neta entre la eucromatina y la heterocromatina; ambas tienen un aspecto granular o filamentoso pero la eucromatina está menos compactada.

La eucromatina indica cromatina activa, es decir la cromatina que está extendida para que la información genética contenida en el DNA pueda leerse y transcribirse. Es prominente en las células metabólicamente activas como las neuronas y los hepatocitos. La heterocromatina predomina en las células sin actividad metabólica, como los linfocitos pequeños circulantes y los espermatozoides, o en las células que sintetizan un producto principal, como los plasmocitos.

Las unidades estructurales cromatínicas más pequeñas son complejos macromoleculares de DNA e histonas llamados nucleosomas

Los ***nucleosomas*** se encuentran tanto en la eucromatina como en la heterocromatina y en los cromosomas (véase después). Estas partículas de 10 nm de diámetro representan el primer nivel de plegamiento cromatínico y se forman por el enrollamiento de la molécula de DNA alrededor de un centro proteico. Este paso acorta unas siete veces la molécula del DNA en relación con la molécula de DNA desplegada. El centro del nucleosoma consiste en ocho moléculas de histonas y se lo conoce como octámero histónico. La molécula de DNA describe dos vueltas (unos 146 pares de nucleótidos) alrededor de este octámero histónico central. Entre cada partícula el DNA se extiende como un filamento de 2 nm que une los nucleosomas contiguos. La subestructura nucleosómica de la cromatina con frecuencia se describe como las "***cuentas de un collar***" (*fig. 3.2a*).

En el paso siguiente una cadena larga de nucleosomas se enrolla para formar una ***fibrilla cromatínica de 30 nm***. Seis nucleosomas completan una vuelta o espira del solenoide de la fibrilla cromatínica, que es unas 40 veces más corta que el DNA no plegado. Segmentos largos de fibrillas cromatínicas de 30 nm se organizan adicionalmente en ***regiones de bucles*** o ***asas*** (de 15 000 a 100 000 pares de nucleótidos), que están fijadas a la ***armazón cromosómica*** o ***matriz nuclear*** compuesta por proteínas no histonas. En la heterocromatina las unidades de fibrillas cromatínicas están muy juntas y se pliegan unas sobre otras; en la eucromatina, en cambio, las fibrillas tienen una disposición menos compacta.

En las células en división la cromatina está condensada y organizada en cuerpos bien definidos llamados cromosomas

Durante la división mitótica las ***fibras cromatínicas*** formadas por las regiones de bucles unidas a una armazón proteica flexible sufren condensación para generar

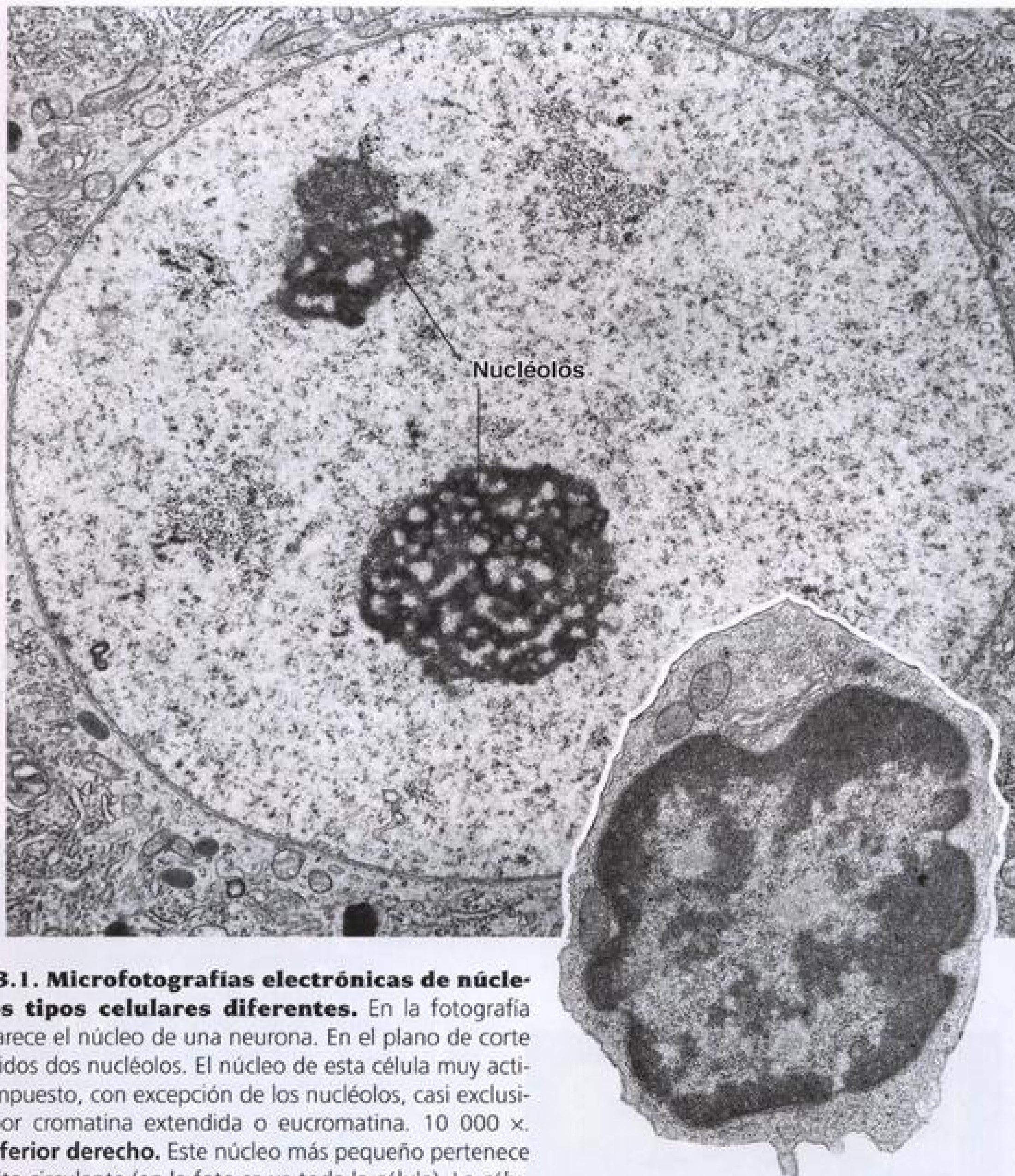


FIGURA 3.1. Microfotografías electrónicas de núcleos de dos tipos celulares diferentes. En la fotografía grande aparece el núcleo de una neurona. En el plano de corte están incluidos dos nucléolos. El núcleo de esta célula muy activa está compuesto, con excepción de los nucléolos, casi exclusivamente por cromatina extendida o eucromatina. 10 000 ×. **Ángulo inferior derecho.** Este núcleo más pequeño pertenece a un linfocito circulante (en la foto se ve toda la célula). La célula es relativamente inactiva y por eso tiene un citoplasma escaso y muy pocos orgánulos citoplasmáticos. La cromatina nuclear en su mayor parte está condensada (heterocromatina). Las regiones más claras corresponden a la eucromatina. 13 000 ×.

los ***cromosomas*** (gr. *khróoma*, color + *sóoma*, cuerpo; o sea, cuerpos coloreados). Cada cromosoma está compuesto por dos ***cromátides*** que están unidas en un punto llamado ***centrómero*** (*fig. 3.2b*). La índole doble del cromosoma se produce en la fase sintética (*S*) previa del ciclo celular (véase p. 90), durante la cual el DNA se duplica como preparación para la división mitótica siguiente.

La región ubicada en cada extremo del cromosoma se llama ***telómero***. Los telómeros se acortan con cada división celular. Según varios estudios recientes la longitud del telómero es un indicador importante de la longevidad de la célula. Para sobrevivir por tiempo indefinido (o sea, "inmortalizarse"), las células deben activar un mecanismo que mantenga la longitud de los telómeros. Por ejemplo, en las células que se han transformado en malignas (células del cáncer) hay una enzima llamada telomerasa que añade secuencias repetidas de nucleótidos en los extremos teloméricos. Se ha comprobado hace poco que la expresión de esta enzima prolonga la vida de las células.

Con la excepción de los gametos maduros, el óvulo y el espermatozoide, las células humanas contienen 46 cromosomas organizados en ***23 pares de homólogos***

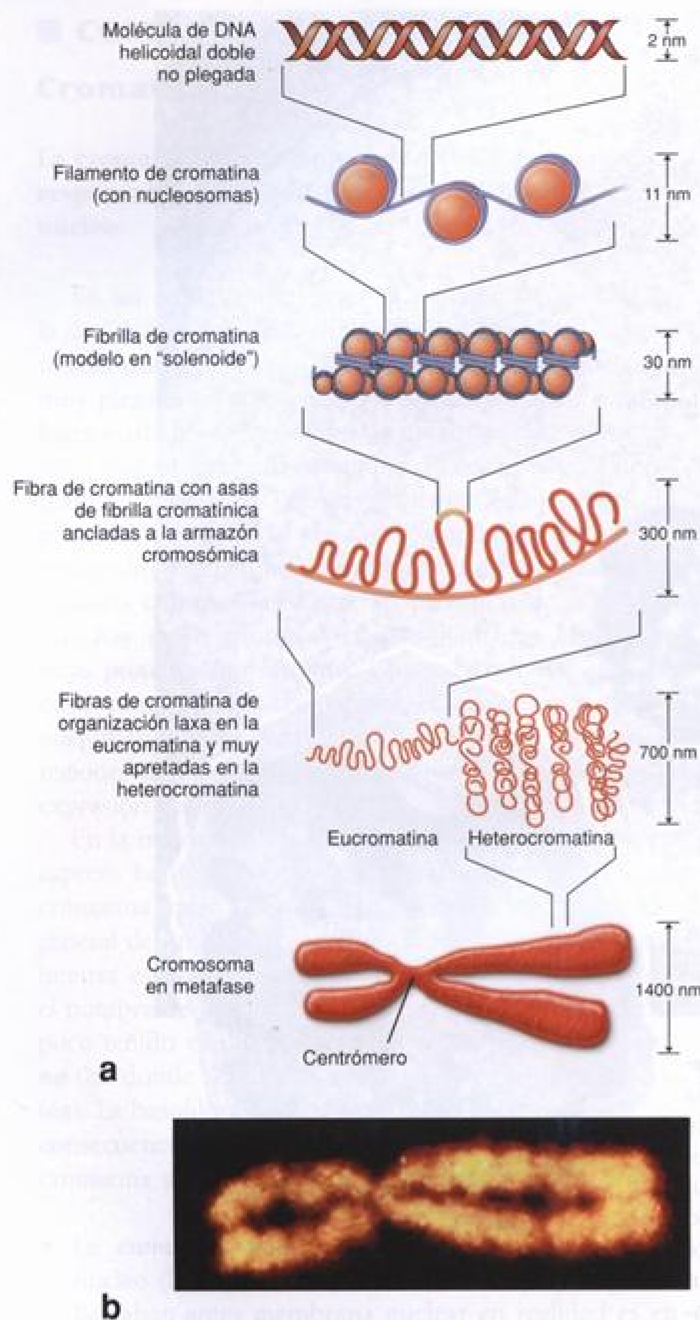


FIGURA 3.2. Condensación de la cromatina para formar la estructura cromosómica. a. Este diagrama ilustra los pasos secuenciales en la condensación de la cromatina nuclear, con principio en la hélice doble del DNA y final en la forma muy condensada que está en los cromosomas. **b.** Estructura del cromosoma 2 humano en metafase, visto con el microscopio de fuerza atómica. 20 000 ×. (Gentileza del Dr. Tatsuo Ushiki.)

(cada cromosoma del par tiene la misma forma y el mismo tamaño). Veintidós pares poseen cromosomas idénticos (cada cromosoma del par contiene la misma porción del genoma) que se llaman ***autosomas***. El vigesimotercer par está formado por los ***cromosomas sexuales***, designados X e Y. Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. La cantidad total de cromosomas, 46, se halla en la mayoría de las células somáticas del organismo y se denomina cantidad diploide (***2n***). Para simplificar la descripción de los cambios en la cantidad de cromosomas y de DNA durante la mitosis y la meiosis utilizaremos la letra "**n**" minúscula para referirnos a la cantidad de cromosomas y la letra "**d**" minúscula para referirnos a la cantidad de DNA. Los cromosomas diploides poseen la cantidad ***2d*** de DNA justo después de la división celular pero tienen el doble de esa cantidad, o sea ***4d***, después de la fase S (véase p. 92).

Como consecuencia de la ***meiosis*** (véase luego) los óvulos y los espermatozoides contienen sólo 23 cromosomas, la cantidad haploide (***1n***), lo mismo que la cantidad haploide (***1d***) de DNA. La cantidad cromosómica somática (***2n***) y la cantidad diploide (***2d***) de DNA se restablecen en la ***fecundación*** por la fusión del núcleo del espermatozoide con el núcleo del óvulo.

En un cariotipo los pares de cromosomas están clasificados de acuerdo con su tamaño, su forma y el color fluorescente emitido

Un preparado de cromosomas derivados de células en división rotas mecánicamente que luego se fijan, se colocan en un portaobjetos y se tiñen recibe el nombre de ***extendido metafásico***. Antes los cromosomas se sometían a una tinción de rutina con el colorante de Giemsa pero, con la aparición reciente de las técnicas de hibridación in situ, para ver un extendido metafásico ahora es más frecuente el uso del procedimiento de la hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Estos extendidos se examinan con el microscopio de fluorescencia y luego se usa una cámara controlada por ordenador para capturar imágenes de los pares cromosómicos. Se emplean programas de procesamiento de imágenes que clasifican los pares de cromosomas de acuerdo con su morfología para crear un ***cariotipo*** (*fig. 3.3a*). En la actualidad, existen en el mercado sondas moleculares variadas que se usan en las pruebas citogenéticas para diagnosticar los trastornos causados por anomalías cromosómicas como las no disyunciones, las transposiciones (véase fig. 3.3a), las deleciones (*fig. 3.3b*) y las duplicaciones de sitios génicos específicos. Los cariotipos también se utilizan para la determinación del sexo fetal y para el diagnóstico prenatal de ciertas enfermedades genéticas (véase fig. 1.10).

El corpúsculo de Barr puede usarse para identificar el sexo de un feto

Algunos cromosomas están reprimidos en el núcleo en interfase y existen sólo en la forma heterocromática muy condensada. Uno de los cromosomas X de la mujer es un ejemplo de estos cromosomas y puede utilizarse para identificar el sexo de un feto. Este cromoso-

Recuadro 3.1 Correlación clínica: pruebas citogenéticas

Las pruebas citogenéticas constituyen un componente importante en el diagnóstico y la evaluación de los trastornos genéticos y se refieren al análisis de los cromosomas. Las anomalías cromosómicas ocurren en alrededor del 0,5% de todos los nacidos vivos y se detectan en cerca del 50% de los abortos del primer trimestre (abortos espontáneos) y en un 95% de las células de diversos tumores. El análisis cromosómico puede realizarse en sangre periférica, en médula ósea, en tejidos (como los de la piel o las vellosidades coriónicas procedentes de biopsias) y en células obtenidas del líquido amniótico extraído por medio de una amniocentesis.

Los estudios cromosómicos empiezan con la extracción de los cromosomas enteros de los núcleos de las células en división. Luego estos cromosomas se colocan sobre portaobjetos de vidrio, se hibridan con sondas fluorescentes especiales (técnica FISH) y se examinan bajo el microscopio. Una sonda de DNA fluorescente individual produce una señal microscópica brillante cuando se hibrida con una parte específica de un cromosoma particular. Para obtener una imagen de todos los cromosomas se utiliza una mezcla de sondas diferentes con el fin de producir colores distintos en cada cromosoma. Los cariotipos marcados con este método permiten que los citogenetistas realicen un análisis exhaustivo de los cambios en la cantidad de los cromosomas y de anomalías cromosómicas como las adiciones y las deleciones. En el cariotipo los pares de cromosomas están numerados y el sexo masculino está indicado por la presencia de los cromosomas X e Y (fig. 3.3a). En el recuadro blanco de la figura 3.3a aparece el par cromosómico XX característico del sexo femenino.

A veces una parte de un cromosoma se separa y se adhiere a otro cromosoma. Cuando ocurre esto, la anomalía recibe el nombre de "translocación". Obsérvese que en el recuadro rojo de la figura 3.3a aparece una translocación entre los cromosomas 8 y 14 (t8;14). En esta imagen en colores se ve con claridad que una parte del cromosoma 8 original (región en celeste) ahora está adherida al cromosoma 14 y una porción pequeña del cromo-

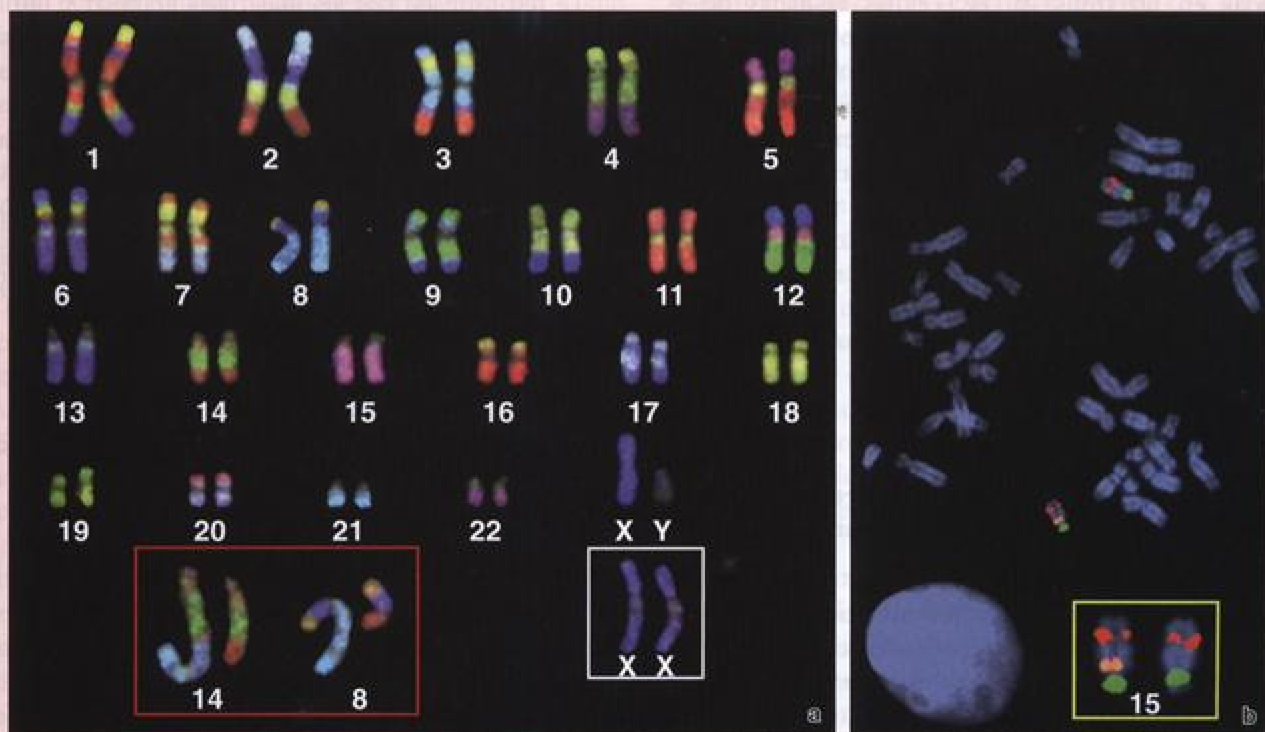


FIGURA 3.3. Examen de los cromosomas. a. Cariotipo de un varón normal preparado mediante la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH). En el cariotipo los pares de cromosomas somáticos están numerados y los cromosomas sexuales del varón están indicados por las letras X e Y. El recuadro blanco debajo de los cromosomas X e Y contiene el par cromosómico XX de una mujer normal. En el recuadro rojo situado debajo de los pares cromosómicos 20 y 21 se muestra una anomalía de los cromosomas 14 y 8. (Gentileza de Applied Imaging International Ltd, Newcastle upon Tyne, Reino Unido.) **b.** Cromosomas extendidos en metafase de un paciente con síndrome de Prader-Willi/Angelman. En el recuadro amarillo aparece el par cromosómico 15 más grande. (Gentileza del Dr. Robert B. Jenkins.)

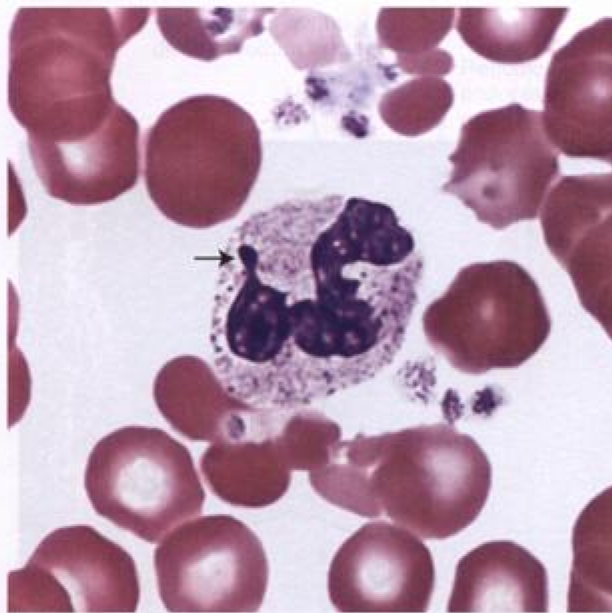


FIGURA 3.4. Microfotografía de un neutrófilo en un extendido de sangre de una mujer. El segundo cromosoma X femenino se condensa en el núcleo en interfase y puede verse en el neutrófilo como un apéndice dilatado (con aspecto de "palillo de tambor") que sobresale desde un lóbulo nuclear (*flecha*). 250 ×.

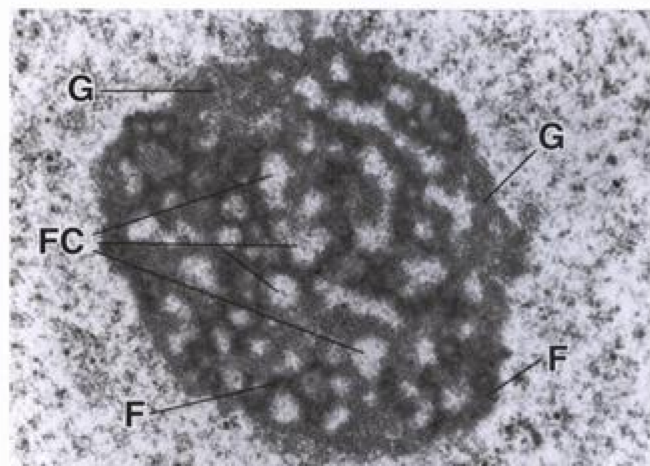


FIGURA 3.5. Microfotografía electrónica del nucléolo. En este nucléolo de una neurona se ven los centros fibrilares (*FC*) rodeados por los materiales fibrilar (*F*) y granular (*G*). Esta malla formada por ambos materiales recibe el nombre de nucleolonema. En los intersticios del nucleolonema hay DNA con genes codificadores de rRNA, rRNA y proteínas específicas. 15 000 ×.

virus pueden utilizar componentes al nucléolo como parte de su propio proceso de replicación. Los datos disponibles indican que los virus atacarían el nucléolo y sus componentes para favorecer la transcripción y la traducción virales y quizás alterar el ciclo celular con el fin de promover la replicación del virus.

El nucléolo se tiñe intensamente con la hematoxilina y con colorantes básicos y lo hace metacromáticamente con la tionina

Que la basofilia y la metacromasia del nucléolo se deben a los grupos fosfato del RNA nucleolar se confirma mediante la digestión previa de las muestras con ribonucleasa (RNasa), que anula la tinción. Como se mencionó antes, en el nucléolo hay DNA, pero su concentración está por debajo de la capacidad de detección de la reacción de Feulgen. Por lo tanto, al examinarlos con el microscopio óptico los nucléolos aparecen Feulgen negativos, aunque con frecuencia están bordeados por un material Feulgen positivo que corresponde a la cromatina asociada con el nucléolo.

Envoltura nuclear

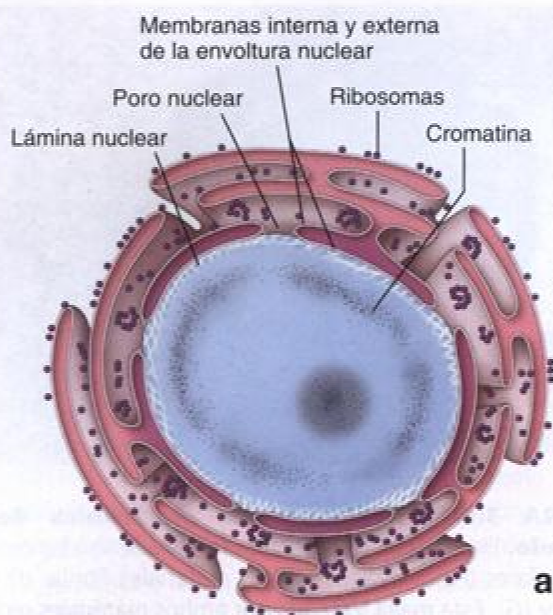
La envoltura nuclear, formada por dos membranas con un espacio cisternal perinuclear entre ellas, separa el nucleoplasma del citoplasma

La *envoltura nuclear* actúa como una barrera permeable selectiva entre el compartimiento nuclear y el citoplasma y encierra la cromatina. Está formada por dos membranas nucleares (externa e interna) con un *espacio cisternal perinuclear* entre ellas. El espacio claro de la cisterna perinuclear es continuo con el espacio cisternal del RER (*fig. 3.6*). Las dos membranas de la envoltura están perforadas a intervalos por los *poros nucleares* que median el transporte activo de proteínas, ribonucleoproteínas y RNA entre el núcleo y el citoplasma. Las membranas de la envoltura nuclear difieren en cuanto a estructura y funciones:

- La membrana nuclear externa se parece mucho a la membrana del retículo endoplasmático y en efecto es continua con la membrana del RER (véase fig. 3.6). Con frecuencia hay polirribosomas adheridos a proteínas de acoplamiento ribosómico presentes en el lado citoplasmático de la membrana nuclear externa.
- La membrana nuclear interna está sostenida por una malla rígida de filamentos proteicos unida a su superficie interna llamada *lámina (fibrosa) nuclear*. Además, esta membrana contiene receptores de láminas específicas y varios receptores de proteínas asociadas con las láminas que se unen a cromosomas y aseguran la fijación de la lámina nuclear.

La lámina nuclear se halla contigua a la superficie interna de la envoltura nuclear, entre la membrana y la heterocromatina marginal

La lámina (fibrosa) nuclear, una delgada capa proteica electrondensa, tiene una función de sostén o "nucle-



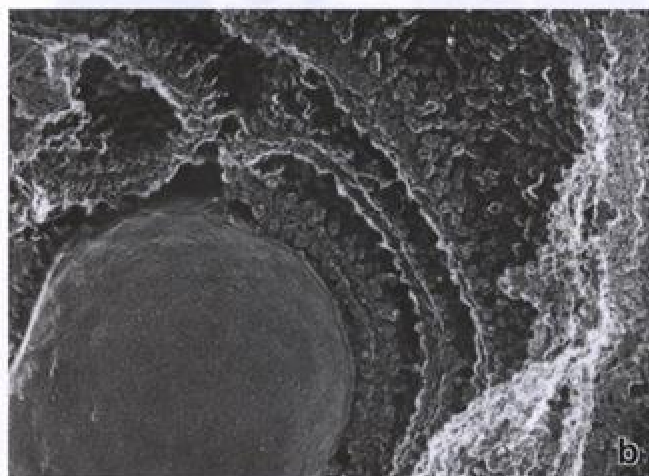


FIGURA 3.6. Estructura de la envoltura nuclear y su relación con el RER. a. Este dibujo esquemático ilustra la organización de la pared nuclear. El núcleo está rodeado por una envoltura de membrana doble. La membrana externa es continua con las membranas del RER; por lo tanto, el espacio perinuclear se comunica con la luz del RER. La membrana interna es contigua a los filamentos intermedios nucleares que forman la lámina nuclear. **b.** En esta microfotografía electrónica de una muestra preparada con la técnica de congelación rápida y grabado profundo se ve el núcleo, el objeto esferoidal voluminoso, limitado por la envoltura nuclear. Obsérvese que la membrana externa posee ribosomas y es continua con el RER. 12 000 ×. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

oesquelética". Si el componente membranoso de la envoltura nuclear se destruye por exposición a un detergente, la lámina fibrosa permanece y el núcleo conserva su forma.

Los componentes principales de la lámina, determinados por aislamiento bioquímico, son las ***láminas nucleares,*** un tipo nuclear especializado de proteínas de filamento intermedio (véase p. 69), y las ***proteínas asociadas con la lámina nuclear*** (*fig. 3.7*). A diferencia de lo que ocurre con los filamentos intermedios citoplasmáticos, los de las láminas se desarman durante la mitosis y se rearman al finalizar esta. La lámina nuclear parece servir como armazón para la cromatina, las proteínas asociadas con la cromatina, los poros nucleares y las membranas de la envoltura nuclear. Además, participa en la organización nuclear, en la regulación del ciclo celular y en la diferenciación. Las alteraciones de la arquitectura y la función de la lámina nuclear se asocian con ciertos trastornos genéticos y con la apoptosis.

La envoltura nuclear posee un conjunto de orificios llamados poros nucleares

En muchos sitios las membranas apareadas de la envoltura nuclear están perforadas por "orificios" de 70 a 80 nm de diámetro. Estos orificios, o poros nucleares, están formados por la fusión de las membranas interna y externa de la envoltura nuclear. Con el MET común se ve que una estructura en forma de diafragma parece cruzar el orificio del poro (*fig. 3.8*). Con frecuencia en el centro del orificio aparece un cuerpo denso pequeño. Se cree que estas imágenes corresponden a ribosomas u otros complejos proteicos (transportadores) capturados durante su paso a través del poro en el momento de la fijación.

Con técnicas especiales, como la tinción negativa y la microscopia electrónica de transmisión de alto voltaje, el poro nuclear presenta detalles estructurales más finos. Ocho subunidades proteicas de dominios múltiples dispuestas en una ***armazón central*** octogonal en la periferia de cada poro forman una estructura de tipo cilíndrico conocida como ***complejo de poro nuclear*** (***NPC***). El NPC, cuya masa total se calcula en 125×10^6 Da, está compuesto por alrededor de 50 proteínas de complejo de poro nuclear diferentes que reciben la denominación colectiva de ***nucleoporinas*** (***proteínas Nup***). Esta armazón central está insertada entre dos ***anillos, citoplasmático*** y ***nuclear*** (*fig. 3.9*). Desde del anillo citoplasmático protruyen hacia el citoplasma ocho ***fibrillas proteicas*** cortas. El complejo anular nucleoplasmático sirve de sitio de fijación para una ***cesta*** (o ***"jaula" nuclear,*** que parece una trampa para peces) formada por ocho filamentos delgados de 50 nm de longitud unidos en su extremo distal a un ***anillo terminal*** de 30 a 50 nm de diámetro. La armazón central cilíndrica circunda el ***poro central*** del NPC, que actúa

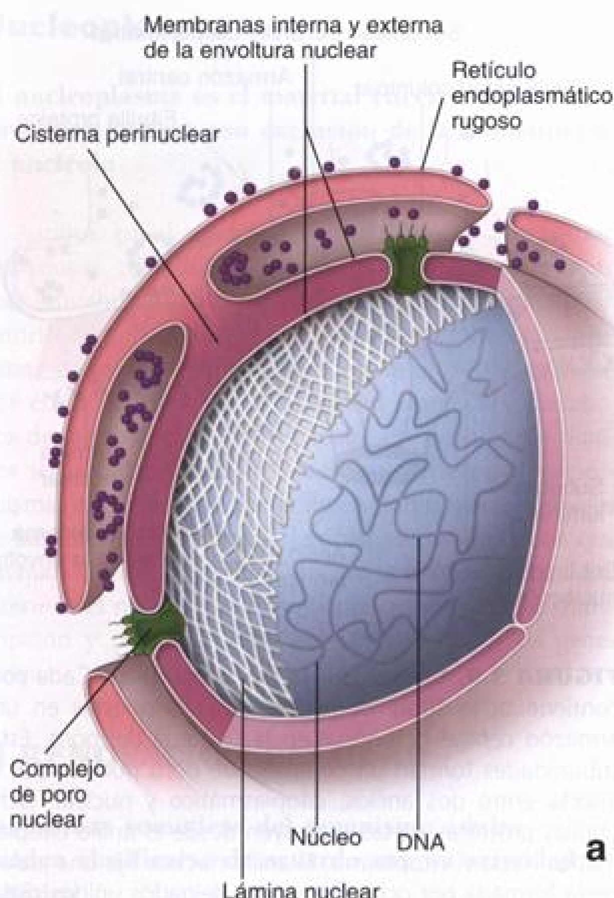




FIGURA 3.7. Estructura de la lámina nuclear. a. Este dibujo esquemático ilustra la estructura de la lámina nuclear contigua a la membrana nuclear interna. La ventana abierta en la lámina nuclear deja ver el DNA dentro del núcleo. Obsérvese que la envoltura nuclear está perforada por los complejos de poros nucleares que permiten el transporte bidireccional selectivo de moléculas entre el núcleo y el citoplasma. **b.** Microfotografía electrónica de una parte de la lámina nuclear de un oocito de *Xenopus*. Está formada por proteínas de filamentos intermedios (láminas) que se organizan en una malla cuadriculada. 43 000 ×. (Adaptada de Aebi U, Cohn J, Buhle L, Gerace L. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. Nature 1986;323:560-564.)

como un canal con compuertas o un diafragma bien ajustado. Además, cada NPC contiene un canal acuoso, o más de ellos, para el transporte de moléculas pequeñas.

El NPC media el transporte nucleocitoplasmático bidireccional

Experimentos diversos han permitido comprobar que el NPC regula el paso de proteínas entre el citoplasma y el núcleo. La importancia del NPC es obvia dado que en el núcleo no se realiza síntesis proteica. Las proteínas ribosómicas se arman parcialmente en subunidades ribosómicas en el nucléolo y se transportan hacia el citoplasma a través de los poros nucleares. En cambio las proteínas nucleares, como las histonas y las láminas, son producidas en el citoplasma y transportadas a través de los poros nucleares hacia el núcleo. El transporte a través del NPC depende principalmente del tamaño de las moléculas:

- Las ***moléculas grandes*** (como las proteínas grandes y los complejos macromoleculares) dependen para su paso de la presencia de una secuencia de señal adherida que se denomina ***secuencia de localización nuclear***. Las proteínas marcadas cuyo destino es el núcleo se fijan entonces a un receptor citosólico soluble llamado ***receptor de importación nuclear*** que las dirige desde el citoplasma hacia un NPC adecuado. Luego son transportadas de manera activa a través del poro por un mecanismo dependiente de la energía del GTP. El NPC transporta proteínas lo mismo que subunidades ribosómicas en su configuración plegada por completo.
- Los ***iones*** y las ***moléculas hidrosolubles pequeñas*** (de menos de 9 Da) pueden atravesar los ***canales acuosos*** del NPC por difusión simple. Este proceso es inespecífico y no necesita señales de localización nuclear. El tamaño efectivo del poro es de unos 9 nm para las sustancias que se difunden, en lugar de los

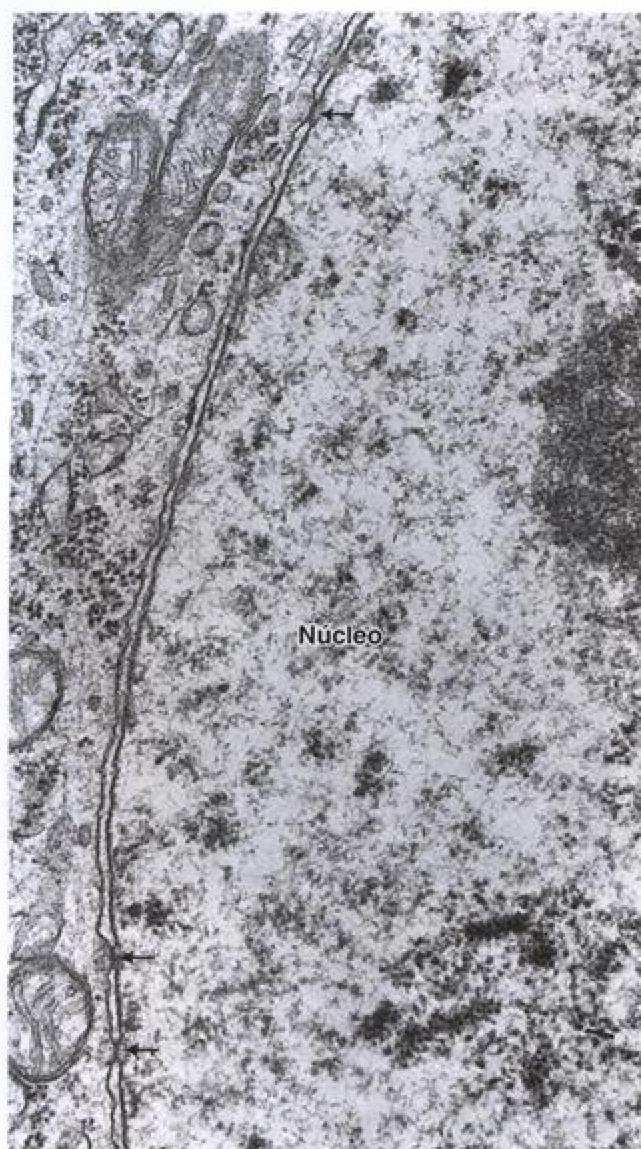


FIGURA 3.8. Microfotografía electrónica de la envoltura nuclear. Obsérvense los complejos de poros nucleares (*flechas*) y las dos membranas que forman la envoltura nuclear. Las membranas externa e interna de la envoltura nuclear se continúan una con la otra en la periferia de cada poro. 30 000 ×.

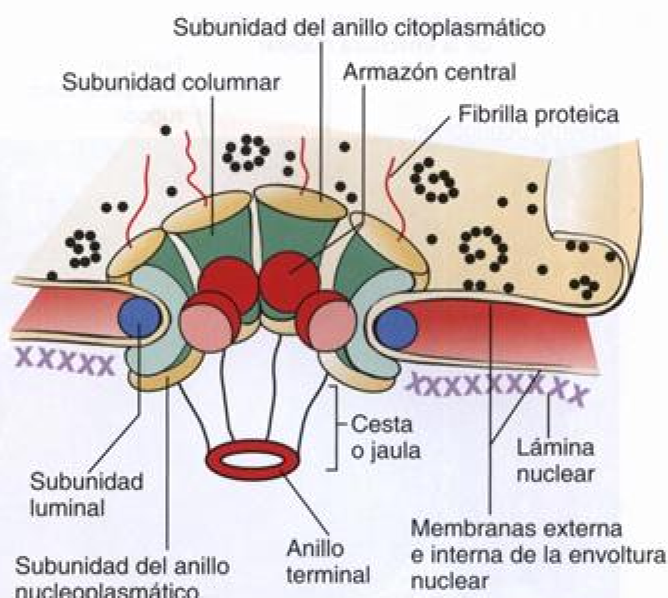


FIGURA 3.9. Complejo de poro nuclear. Cada poro contiene ocho subunidades proteicas dispuestas en una armazón central octogonal en la periferia del poro. Estas subunidades forman un complejo de poro nuclear que se inserta entre dos anillos, citoplasmático y nuclear. Ocho fibrillas proteicas cortas protruyen desde el anillo citoplasmático hacia el citoplasma. El anillo nuclear fija una jaula o cesta formada por ocho filamentos delgados unidos distalmente por un anillo terminal de proteínas. La armazón central cilíndrica delimita el centro del poro, que actúa como un diafragma bien ajustado.

70 a 80 nm del diámetro del complejo total. Sin embargo, incluso las proteínas nucleares pequeñas con capacidad de difusión simple se transportan de manera selectiva, según se cree, porque la velocidad es mayor que la de la difusión.

Durante la división celular la envoltura nuclear se desarma para permitir la separación de los cromosomas y luego se vuelve a armar al formarse las células hijas

Al final de la profase de la división celular se activan enzimas (cinasas) que causan la fosforilación de las láminas nucleares y de otras proteínas asociadas con la envoltura nuclear. Luego de su fosforilación las proteínas se tornan solubles y la envoltura nuclear se desintegra. Entonces el componente de lípidos de las membranas nucleares se disocia de las proteínas y queda retenido en vesículas citoplasmáticas pequeñas. A continuación los cromosomas duplicados se fijan a los microtúbulos del huso mitótico y sufren movimientos activos.

La reconstitución de la envoltura nuclear comienza al final de la anafase, cuando se activan fosfatasas que extraen los residuos de fosfato de las láminas nucleares. Durante la telofase las láminas nucleares comienzan a repolimerizarse y a formar el material de lámina nuclear alrededor de cada juego de cromosomas en las células hijas. Al mismo tiempo, las vesículas con los componentes lipídicos de las membranas nucleares y los componentes proteicos estructurales de estas membranas se fusionan y se forma una envoltura sobre la superficie externa de la lámina nuclear que ya se ha rearmado. Al final de la telofase ya se ha completado la formación de una envoltura nuclear en cada célula hija.

Nucleoplasma

El nucleoplasma es el material encerrado por la envoltura nuclear con exclusión de la cromatina y el nucléolo

Aunque en el ***nucleoplasma*** a veces se encuentran inclusiones cristalinas, virales y de otros tipos, hasta no hace mucho las técnicas morfológicas lo mostraban amorfo. No obstante, debe suponerse que muchas proteínas y otros metabolitos residen en el núcleo o pasan por él en relación con la actividad sintética y metabólica de la cromatina y el nucléolo. En los últimos tiempos se han identificado nuevas estructuras en el nucleoplasma, entre las que se incluyen conjuntos ordenados de láminas intranucleares, los filamentos proteicos que emanan de los complejos de poros nucleares hacia el interior del núcleo y la mismísima maquinaria de transcripción y procesamiento del RNA ligada a los genes activos.

■ RENOVACIÓN CELULAR

Las células somáticas del organismo adulto pueden clasificarse de acuerdo con su actividad mitótica

El grado de actividad mitótica de una célula puede determinarse por la cantidad de metafases mitóticas visibles en un solo campo de gran aumento del microscopio óptico o por estudios radioautográficos de la incorporación de timidina tritiada en el DNA recién sintetizado antes de la mitosis. Mediante el uso de estos métodos las poblaciones celulares pueden clasificarse en estáticas, estables o renovables:

- Las ***poblaciones celulares estáticas*** están compuestas por células que ya no se dividen (células posmitóticas), como las células del sistema nervioso central y las células musculares esqueléticas o cardíacas. En ciertas circunstancias algunas de estas células (p. ej., miocitos cardíacos) pueden sufrir división mitótica.
- Las ***poblaciones celulares estables*** están compuestas por células que se dividen de manera episódica y con lentitud para mantener la estructura normal de los tejidos y los órganos. Estas células pueden ser estimuladas por una agresión para tornarse más activas desde el punto de vista mitótico. Las células del periostio y del pericondrio, las células musculares lisas, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los fibroblastos del tejido conjuntivo pueden incluirse en esta categoría.
- Las ***poblaciones celulares renovables*** pueden ser de renovación lenta o rápida pero exhiben ***actividad mitótica regular.*** La división de estas células suele producir dos células hijas que se diferencian morfológicamente y funcionalmente o dos células que permanecen como células madre o precursoras (stem cells). Las células hijas pueden dividirse una vez o más antes de alcanzar su estado maduro. La célula diferenciada en última instancia puede perderse del organismo.
- Las ***poblaciones de renovación lenta*** incluyen las células musculares lisas de la mayoría de los órganos huecos, los fibroblastos de la pared uterina y las células epiteliales del cristalino del ojo. Estas poblaciones en realidad pueden aumentar lentamente de tamaño a lo largo de la vida, como lo hacen las células musculares lisas del tubo digestivo y las células epiteliales del cristalino.
- Las ***poblaciones de renovación rápida*** comprenden las células sanguíneas, las células epiteliales y los fibroblastos dérmicos de la piel y las células epiteliales y los fibroblastos subepiteliales del revestimiento mucoso del tubo digestivo.

■ CICLO CELULAR

Fases y puntos de control dentro del ciclo celular

El ciclo celular es una secuencia de acontecimientos autorregulada que controla el crecimiento y la división de las células

Para las poblaciones celulares renovables y las poblaciones celulares proliferantes, incluidas las células embrionarias y las células en los cultivos de tejidos, el objetivo del ***ciclo celular*** es producir dos células hijas, cada una con cromosomas idénticos a los de la célula progenitora. El ciclo celular tiene dos fases principales: la ***interfase*** (en la que se produce el crecimiento continuo de la célula) y la ***fase M*** (***mitosis***), caracterizada por la división del genoma. Otras tres fases, la ***fase*** G_1 (***gap***$_1$), la ***fase S*** (***de síntesis***) y la ***fase*** G_2 (***gap***$_2$), subdividen adicionalmente la interfase (*fig. 3.10*). Las poblaciones de células humanas de renovación rápida cumplen un ciclo celular completo en unas 24 horas. A lo largo del ciclo varios mecanismos internos de control de calidad o ***puntos de control***, representados por vías bioquímicas, controlan la transición entre las etapas del ciclo celular. El ciclo celular se detiene en varios puntos de control y sólo puede continuar si se cumplen ciertas condiciones, por ejemplo, que la célula haya alcanzado un volumen determinado. Los puntos de control verifican y modulan la progresión de las células a través del ciclo celular en respuesta a señales intracelulares o del entorno.

La fase G_1 suele ser la más larga y la más variable del ciclo celular y comienza al final de la fase M

Durante la fase G_1 la célula capta sustancias nutritivas y sintetiza el RNA y las proteínas necesarias para la

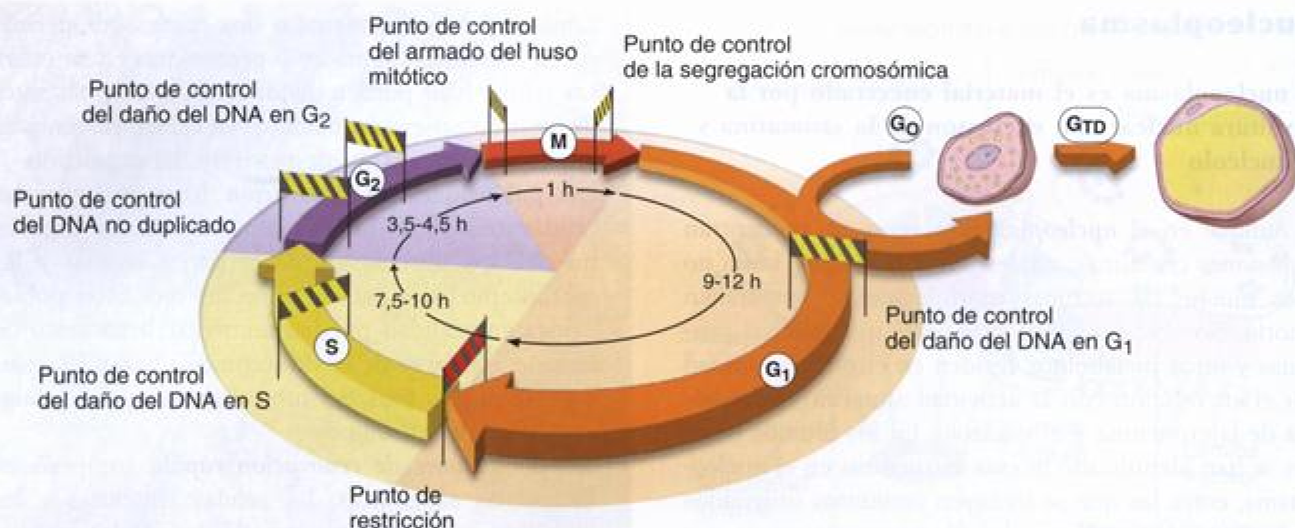


FIGURA 3.10. Ciclo celular y sus puntos de control. El diagrama ilustra el ciclo celular de células de división rápida en relación con la síntesis de DNA. Después de la mitosis la célula entra en interfase. G_1 representa el período en el que se produce una pausa en la síntesis de DNA. S corresponde al período durante el cual hay síntesis de DNA. G_2 es una segunda pausa en la síntesis de DNA. G_0 representa el camino que sigue una célula que ha dejado de dividirse; no obstante, esta célula puede reingresar en el ciclo celular después de un estímulo adecuado. La célula que está en G_0 puede sufrir una diferenciación terminal, G_{TD}, para establecer una población de células que nunca se dividirán (p. ej., adipocitos maduros). En el diagrama se indica la duración promedio de cada fase del ciclo celular. Cada fase contiene varios puntos de control que aseguran que el sistema sólo progrese hacia la etapa siguiente cuando la etapa previa se haya completado y no se detecte daño del DNA.

síntesis del DNA y la duplicación de los cromosomas. Dos puntos de control verifican la progresión de la célula a través de esta fase: 1) el ***punto de restricción*** (que es sensible al volumen celular, al estado de los procesos fisiológicos de la célula y a sus interacciones con la matriz extracelular) y 2) el ***punto de control del daño del DNA en G_1*** (que verifica la integridad del DNA de duplicación reciente). Por ejemplo, si el DNA tiene un daño irreparable, el punto de control del daño del DNA en G_1 detecta la concentración elevada de la ***proteína supresora de tumores p53*** y no permite que la célula entre en la fase S. A continuación lo más probable es que la célula sufra una muerte programada (apoptosis).

El punto de restricción (o "punto de no retorno") es el punto de control más importante del ciclo celular. En este punto de control la célula autoevalúa su propio potencial replicativo antes de decidirse a entrar en la fase S y en la ronda siguiente de división o retirarse y abandonar el ciclo celular. Una célula que abandona el ciclo en G_1 para comenzar la diferenciación "terminal" entra en la ***fase G_0***, llamada así por estar fuera del ciclo (del inglés "outside") . Por lo tanto, la fase G_1 puede durar sólo unas pocas horas (en promedio, 9 a 12 horas) en una célula de división rápida o puede durar toda una vida en una célula que no se divide. Este punto de control está mediado por interacciones de la ***proteína de susceptibilidad al retinoblastoma*** (***pRb***) y una familia de ***factores de transcripción esenciales*** (***E2F***) con sus promotores diana. En las células normales la interacción adecuada entre pRb y E2F desactiva muchos genes y bloquea la progresión del ciclo celular.

En la fase S se duplica el DNA

El inicio de la síntesis del DNA marca el comienzo de la fase S, que suele durar entre 7,5 y 10 horas. Durante la fase S el DNA de la célula se duplica y se forman nuevas cromátides que se tornarán obvias en la profase o la metafase de la división mitótica. La duplicación cromosómica se inicia en muchos sitios diferentes (***replicones***) a lo largo del DNA. Cada replicón tiene un tiempo asignado de manera específica para su duplicación durante la fase S. El ***punto de control del daño del DNA en S*** verifica la calidad del DNA en proceso de duplicación durante esta fase.

En la fase G_2 la célula se prepara para su división

Durante esta fase la célula examina su DNA duplicado en preparación para la mitosis. Este es un período de crecimiento celular y reorganización de los orgánulos citoplasmáticos antes de entrar en el ciclo mitótico. La fase G_2 puede ser tan corta como 1 hora en las células que se dividen con rapidez o de una duración casi indefinida en algunas células poliploides o en células detenidas en G_2 por períodos prolongados, como los oocitos primarios. Dos puntos de control verifican la

calidad del DNA: el ***punto de control del daño del DNA en G_2*** y el ***punto de control del DNA no duplicado***. Este último impide la progresión celular hacia la fase M antes de que se complete la síntesis del DNA.

La mitosis ocurre en la fase M

La mitosis casi siempre incluye la ***cariocinesis*** (división del núcleo) y la ***citocinesis*** (división de la célula), dura alrededor de 1 hora y ocurre en varias etapas que se describen en detalle más adelante. La separación de dos células hijas idénticas da fin a la fase M. En esa fase hay dos puntos de control: el ***punto de control del armado del huso mitótico*** (que impide la entrada prematura en la anafase) y el ***punto de control de la segregación de los cromosomas*** (que impide el proceso de la citocinesis hasta que todos los cromosomas se hayan separado correctamente).

La catástrofe mitótica causada por el funcionamiento defectuoso de los puntos de control del ciclo celular puede conducir al desarrollo de células tumorales

El mal funcionamiento de cualquiera de los tres puntos de control del daño del DNA en las fases G_1, S y G_2 del ciclo celular y del punto de control del armado del huso mitótico en la fase M puede conducir a una ***catástrofe mitótica***. La catástrofe mitótica se define como la falta de detención del ciclo celular antes de la mitosis o en el transcurso de ella, con la consiguiente segregación cromosómica anómala. En condiciones normales estas células mueren por activación del mecanismo de la apoptosis. En las células que no efectúan la apoptosis en respuesta al daño del DNA o del huso mitótico existe la posibilidad de división asimétrica en la ronda de división celular siguiente. Esto conduce a la generación de ***células aneuploides*** (células que contienen una cantidad anormal de cromosomas). Por lo tanto, la catástrofe mitótica puede considerarse uno de los mecanismos que contribuyen a la oncogénesis (desarrollo de tumores).

El funcionamiento defectuoso del punto de restricción en la fase G_1 también puede causar la transformación maligna de las células. Las células malignas pierden el mecanismo de inhibición por contacto, un proceso normal en el cual las células inhiben su división cuando entran en contacto con otras células. Las células malignas en cultivo continúan dividiéndose y pueden proliferar unas sobre otras en lugar de suspender la proliferación cuando la placa está cubierta en forma completa con una monocapa celular. El mal funcionamiento del punto de restricción puede ser facilitado por las proteínas propias de varios virus oncógenos (causantes de cánceres), como el antígeno T del SV40 (virus simiano) que se une a la pRb. Esta unión altera la configuración del complejo pRb-antígeno T y torna inoperable el punto de restricción, lo que facilita la progresión de la célula de la fase G_1 a la fase S del ciclo celular. Este mecanismo de oncogénesis ocurre en el mesotelioma (cáncer del epitelio de revestimiento de las cavidades pleurales del tórax), el osteosarcoma (un tipo de cáncer de los huesos) y el ependimoma (un tipo de tumor cerebral de la infancia).

La población de células madre de reserva puede activarse y reingresar en el ciclo celular

Las llamadas ***células madre de reserva*** (reserve stem cells) pueden considerarse células en G_0 que pueden ser inducidas a reingresar en el ciclo celular en respuesta al daño de las poblaciones celulares dentro de los tejidos del organismo. La activación de estas células puede ocurrir en la cicatrización normal de las heridas y en la repoblación del epitelio seminífero luego de la exposición aguda intensa del testículo a los rayos X o durante la regeneración de un órgano, como el hígado, después de la extracción de una gran parte de él. Si la lesión de los tejidos es demasiado grave, hasta las células precursoras de reserva mueren y se pierde la potencialidad de regeneración.

Regulación del ciclo celular

El paso a través del ciclo celular es impulsado por proteínas que se sintetizan y se degradan en forma cíclica durante el ciclo

Varios complejos proteicos citoplasmáticos regulan y controlan el ciclo celular. Algunas de estas proteínas actúan como osciladores bioquímicos, cuya síntesis y degradación están coordinadas con fases específicas del ciclo. Los acontecimientos celulares y moleculares inducidos durante el aumento y la disminución de las concentraciones de diferentes proteínas representan el fundamento de la "máquina" del ciclo celular. Otras proteínas verifican activamente la calidad de los procesos moleculares en los diferentes puntos de control distribuidos a lo largo de todo el ciclo (véase antes). Los complejos proteicos en los puntos de control pueden impulsar a la célula a que entre en el ciclo celular o a que salga de él, porque estimulan el crecimiento y la división cuando las condiciones son favorables y, a la inversa, detienen las divisiones celulares o reducen su ritmo cuando las condiciones son desfavorables.

Un complejo de dos proteínas compuesto por ciclina y una cinasa dependiente de la ciclina (Cdk) contribuye a impulsar las células a través de los puntos de control de ciclo de división celular

El primer hito en la comprensión de la regulación del ciclo celular fue el descubrimiento de una proteína llamada ***factor promotor de la maduración*** (***MPF***) a principios de la década de 1970. El MPF parecía

controlar la iniciación de la mitosis. Cuando se inyectaba MPF en los núcleos de oocitos de rana inmaduros, que normalmente están detenidos en G_2, las células continuaban de inmediato con la división. Después se comprobó que el MPF estaba formado por dos proteínas:

- *Cdk1* (antes llamada *Cdc2*), un miembro de la familia de las proteínas Cdk, de 32 kDa.
- *Ciclina B*, un integrante de 45 kDa de la familia de las ciclinas, que son reguladores fundamentales del ciclo celular. Las ciclinas se sintetizan como proteínas constitutivas; sin embargo, sus concentraciones durante el ciclo celular están controladas por la degradación mediada por la ubicuitina.

En la actualidad se sabe que el ***complejo ciclina-Cdk*** actúa en diferentes fases del ciclo celular y tiene como diana distintas proteínas para controlar las funciones dependientes de ese ciclo. En el *cuadro 3.1* se muestra la combinación de los diferentes tiposs de ciclinas con los distintos tipos de Cdk y la forma en que las interacciones de estas dos proteínas afectan la progresión de las células a través del ciclo celular. El paso a través del ciclo celular requiere un aumento de la actividad del complejo ciclina-Cdk en algunas fases seguido por la declinación de esa actividad en otras fases (*fig. 3.11*). El aumento de la actividad del complejo ciclina-Cdk se logra mediante la acción estimuladora de las ciclinas y está equilibrado por la acción inhibidora de proteínas como las Ink (inhibidoras de cinasas = *in*hibitors of *k*inase), las Cip (proteínas inhibidoras de Cdk = *C*dk *i*nhibitory *p*roteins) y las Kip (proteínas inhibidoras de cinasas = *k*inase *i*nhibitor *p*roteins).

Mitosis

La división celular es un proceso decisivo que aumenta la cantidad de células, permite la renovación de las poblaciones celulares y posibilita la reparación de las heridas.

La mitosis es un proceso de segregación cromosómica y división nuclear, seguidas por división citoplasmática, que produce dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas y contenido de DNA que la célula progenitora

El término mitosis se utiliza para describir la distribución equilibrada de los cromosomas duplicados y sus genes en dos grupos idénticos. El proceso de división celular suele incluir la división tanto del núcleo (cariocinesis) como del citoplasma (citocinesis). El proceso de citocinesis distribuye los orgánulos no nucleares en las dos células hijas. Antes de entrar en la mitosis las células duplican su DNA. Esta fase del ciclo celular se llama fase S o de síntesis. Al comienzo de esta fase la cantidad de cromosomas es ***2n*** y el contenido de DNA es ***2d***; al final la cantidad de cromosomas sigue siendo ***2n*** y el contenido de DNA se duplica a ***4d***.

La mitosis sigue a la fase S del ciclo celular y se subdivide en cuatro fases

La mitosis tiene cuatro fases (*fig. 3.12*):

- ***Profase***. Comienza cuando los cromosomas duplicados se condensan y se tornan visibles. Conforme los cromosomas siguen condensándose, cada uno de los cuatro cromosomas derivados de cada par de homólogos aparece formado por dos ***cromátides***. Las cro-

CUADRO 3.1 Reseña funcional de los complejos de ciclina-Cdk que participan en la regulación del ciclo celular humano

Tipo de ciclina	Proteinacinasa dependiente de la ciclina asociada	Fase del ciclo celular en la que actúan	Proteínas efectoras sobre las que actúan
Ciclina D	Cdk4/6	Progresión de la fase G_1	Proteína supresora de tumores p53, proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (pRb)
Ciclina E	Cdk2	Entrada en la fase S	Proteincinasas ATM_A o ATR_B, proteína supresora de tumores p53
Ciclina A	Cdk2	Progresión de la fase S	Proteína de replicación A (RPA), DNA polimerasa, proteína de mantenimiento de minicromosoma (Mcm)
Ciclina A	Cdk1	Fase S a fase G_2 y entrada en la fase M	Fosfatasa cdc25, ciclina B
Ciclina B	Cdk1	Progresión de la fase M	Proteínas asociadas con la cromatina, histona H1, láminas nucleares, proteínas reguladoras de la miosina, proteínas centrosómicas, factores de transcripción *c-fos/jun*, *c-myb*, *oct*-1, SWI5, proteincinasas p60src, caseincinasa II, proteincinasas *c-mos*

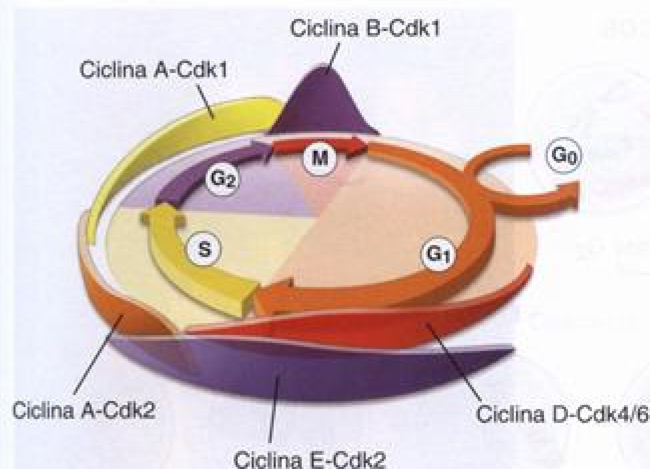


FIGURA 3.11. Regulación del ciclo celular por los complejos ciclina-Cdk. Este diagrama muestra el patrón cambiante de las actividades de ciclina-Cdk durante fases diferentes del ciclo celular.

mátides hermanas se mantienen unidas por el anillo de proteínas llamadas ***cohesinas*** y por el ***centrómero***. En la última parte de la profase (a veces identificada como una fase separada que recibe el nombre de ***prometafase***), la envoltura nuclear comienza a desintegrarse en vesículas de transporte pequeñas que parecen componentes del retículo endoplasmático liso (REL). El nucléolo, que en algunas células todavía puede estar presente, también desaparece por completo en la prometafase. Además, un complejo proteico muy especializado, llamado ***cinetocoro***, aparece en cada cromátide frente al centrómero (*fig. 3.13*). Los complejos de proteínas que forman los cinetocoros en la región centromérica de la cromátide están unidos a secuencias de DNA repetitivas específicas (el denominado ***DNA satélite***), que son semejantes en cada cromosoma. Ciertos microtúbulos del huso mitótico en formación se fijan a los cinetocoros y, así, a los cromosomas.

- *Metafase* (*fig. 3.14*). Comienza cuando el huso mitótico, compuesto por tres tipos de microtúbulos, se organiza alrededor de los MTOC (centros organizadores de los microtúbulos) ubicados en polos opuestos de la célula. El primer tipo de microtúbulos, los ***microtúbulos astrales***, se nuclea a partir de los anillos de γ-tubulina alrededor de cada MTOC, que adquiere un aspecto semejante al de una estrella (véase fig. 2.52). El segundo tipo, los ***microtúbulos polares,*** también se origina en el MTOC; sin embargo, estos microtúbulos se extienden mucho y se alejan del MTOC. El tercer tipo microtubular, los ***microtúbulos cinetocóricos,*** emana del MTOC para recorrer el citoplasma en busca de cinetocoros. Cuando finalmente captura un cinetocoro, el microtúbulo cinetocórico lo tracciona hacia el MTOC, desde donde se adhieren microtúbulos adicionales. El cinetocoro es capaz de fijar entre 30 y 40 microtúbulos a cada cromátide. En algunas especies los microtúbulos cinetocóricos se forman por mecanismos independientes del MTOC en los que participan los cinetocoros. Los microtúbulos cinetocóricos y sus proteínas motoras asociadas dirigen los movimientos de los cromosomas hacia el plano medio de la célula, la ***placa ecuatorial*** o ***placa de metafase***.
- *Anafase* (*fig. 3.15*). Comienza con la separación inicial de las cromátides hermanas. Esta separación ocurre cuando se degradan las cohesinas que han mantenido las cromátides juntas. Luego las cromátides empiezan a separarse y son arrastradas hacia polos opuestos de la célula por los motores moleculares (dineínas) que se deslizan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia el MTOC.
- *Telofase* (*fig. 3.16*). Esta fase se caracteriza por la reconstitución de una envoltura nuclear alrededor de los cromosomas en cada polo. Los cromosomas se desenrollan y se tornan inconspicuos excepto en las regiones que permanecen condensadas en el núcleo de interfase. Los nucléolos reaparecen y el citoplasma se divide (citocinesis) para formar dos células hijas. La citocinesis comienza con la formación de un surco de la membrana plasmática equidistante de ambos polos del huso mitótico. La separación a la altura del ***surco de escisión*** está dada por un ***anillo contráctil*** formado

Recuadro 3.2 Correlación clínica: regulación del ciclo celular y tratamiento del cáncer

La comprensión de los detalles de la regulación del ciclo celular ha tenido un gran impacto sobre la investigación del cáncer y ha contribuido al desarrollo de tratamientos nuevos. Por ejemplo, se ha comprobado que la inactivación de los genes oncosupresores (supresores de tumores) desempeña un papel en el crecimiento y la división de las células neoplásicas (células del cáncer). La célula utiliza las proteínas codificadas por estos genes en varios puntos de control del daño del DNA. Mediante la búsqueda de las mutaciones de estos genes en los pacientes examinados se puede lograr un diagnóstico mucho más precoz del cáncer. En la actualidad también se sabe por qué en algunas personas las mutaciones de p53 tornan los tumores resistentes a la radioterapia. Los puntos de control del daño del DNA detectan la lesión del DNA causada por los procedimientos de radioterapia, lo que determina la detención del ciclo celular de las células neoplásicas. Sin embargo, estas células no mueren porque falta p53 funcional, que es la proteína encargada de desencadenar la apoptosis.

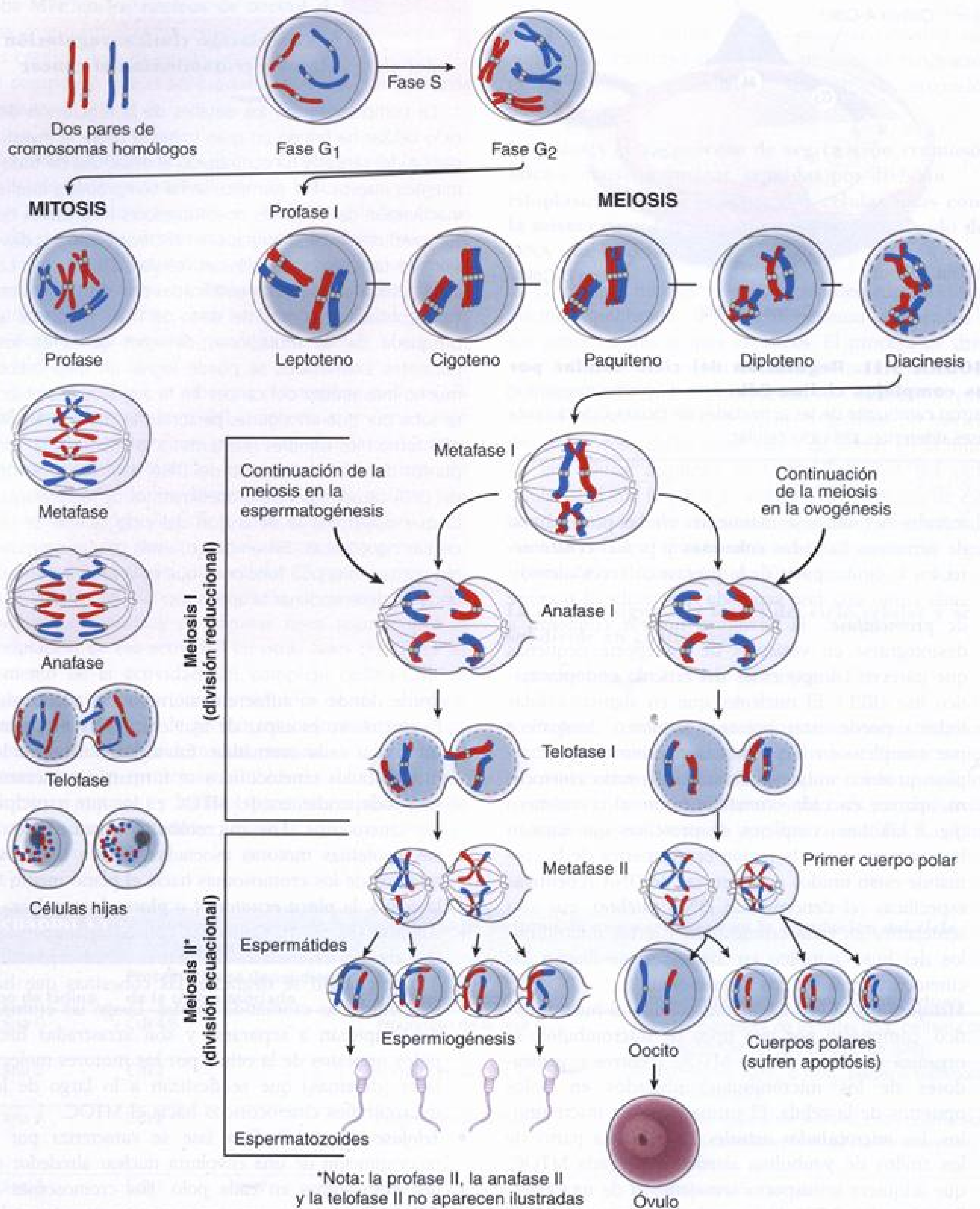


FIGURA 3.12. Comparación entre la mitosis y la meiosis en una célula ideal con dos pares de cromosomas (2*n*). Los cromosomas de origen materno y paterno se ilustran en *rojo* y *azul*, respectivamente. La división mitótica produce células hijas que desde el punto de vista genético son idénticas a la célula progenitora (2*n*). La división meiótica, que posee dos componentes, uno reduccional y otro ecuacional, produce células que tienen sólo dos cromosomas (1*n*). Además, durante el apareamiento cromosómico de la profase I de la meiosis hay un intercambio de segmentos entre los cromosomas, lo que conduce a una diversidad genética mayor. Debe destacarse que en los seres humanos el primer cuerpo polar no se divide (en algunas especies sí lo hace).

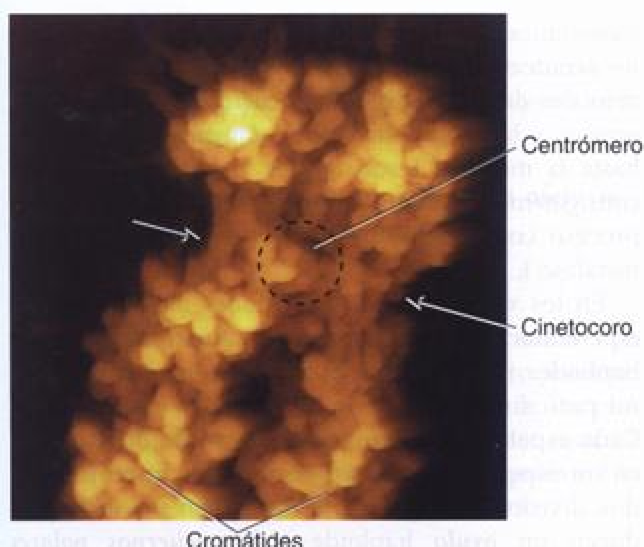


FIGURA 3.13. Imagen de microscopia de fuerza atómica de la región centromérica de un cromosoma humano en metafase. Las superficies enfrentadas de las dos cromátides hermanas en esta imagen forman el centrómero, un punto de unión de ambas cromátides. Del lado opuesto al centrómero cada cromátide posee un complejo proteico especializado, el cinetocoro, que sirve como punto de fijación para los microtúbulos cinetocóricos del huso mitótico. Obsérvese que la superficie del cromosoma posee varias regiones en asa o bucle que protruyen y están formadas por fibrillas cromatínicas unidas a la armazón cromosómica. 40 000 ×. (Gentileza del Dr. Tatsuo Ushiki.)

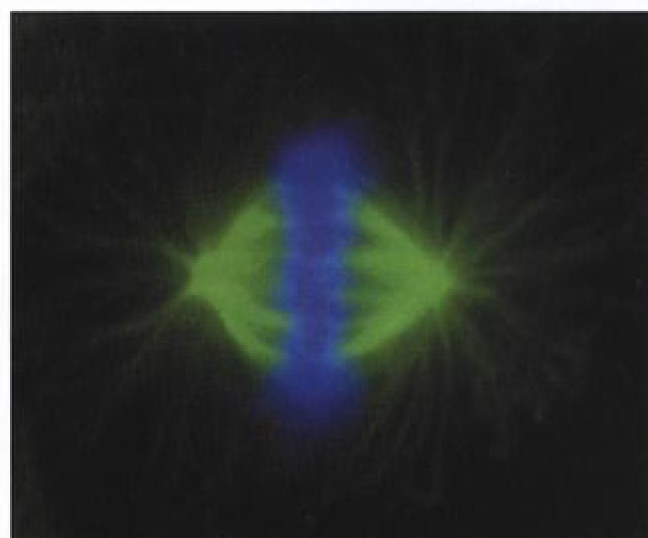


FIGURA 3.14. Huso mitótico en metafase. Mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta se marcó el huso mitótico de una célula XL-177 de *Xenopus* con un anticuerpo anti-α-tubulina conjugado con fluoresceína (*verde*). El DNA se tiñó de *azul* con DAPI fluorescente. En la metafase la envoltura nuclear ha desaparecido, el DNA está condensado en cromosomas y los microtúbulos han formado el huso mitótico. La acción de proteínas motoras asociadas con los microtúbulos sobre los microtúbulos del huso mitótico genera la placa ecuatorial de la metafase sobre la cual se alinean los cromosomas en el centro de la célula. 1 400 ×. (Gentileza del Dr. Thomas U. Mayer.)

por un fascículo muy fino de filamentos de actina ubicado alrededor del perímetro ecuatorial de la célula. En el anillo moléculas de ***miosina II*** se congregan en filamentos pequeños que interaccionan con los filamentos de actina, lo que causa la contracción del anillo. Conforme este anillo se estrecha la célula se estrangula hasta quedar separada en dos células hijas. Dado que los cromosomas de las células hijas contienen copias idénticas del DNA duplicado, las células hijas son genéticamente idénticas y contienen el mismo tipo y la misma cantidad de cromosomas. Las células hijas son ***2d*** en cuanto al contenido de DNA y ***2n*** en lo que se refiere a la cantidad de cromosomas.

Meiosis

La meiosis comprende dos divisiones nucleares secuenciales seguidas por divisiones citoplasmáticas que producen gametos con la mitad de la cantidad de cromosomas y la mitad del contenido de DNA con respecto a las células somáticas

El cigoto (la célula producida por la fusión de un óvulo y un espermatozoide) y todas las células somáti-

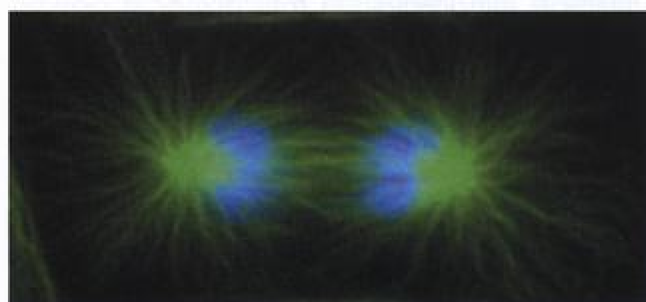


FIGURA 3.15. Huso mitótico en anafase. Esta imagen de inmunofluorescencia proviene del mismo tipo celular y de un preparado igual al de la figura 3.14. Las conexiones que mantienen juntas a las cromátides hermanas se rompen en esta etapa. Entonces las cromátides son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula por motores moleculares asociados con los microtúbulos (dineínas y cinesinas) que se deslizan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia el centríolo y también son separadas por los microtúbulos polares (visibles entre los cromosomas separados) que al crecer en longitud empujan los polos opuestos del huso mitótico para así aumentar cada vez más la distancia entre ellos. 1 400 ×. (Gentileza del Dr. Thomas U. Mayer.)

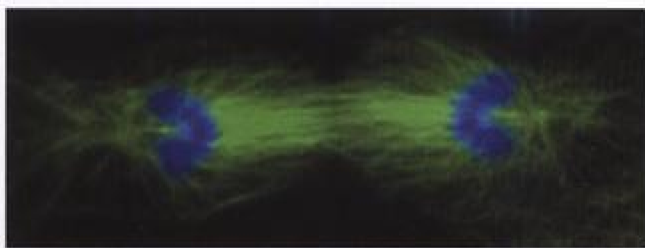


FIGURA 3.16. Huso mitótico en telofase. En esta fase el DNA se distribuye y la envoltura nuclear se vuelve a formar alrededor de los cromosomas en cada polo del huso mitótico. La célula se divide en dos durante la citocinesis. En el centro de la célula se reúnen la actina, septinas, miosinas, microtúbulos y otras proteínas conforme la célula erige un anillo proteico que se contraerá para dejar un puente citoplasmático entre las dos superficies enfrentadas de lo que serán las célula hijas. Los cromosomas se desenrollan y se tornan inconspicuos excepto en las regiones que permanecen condensadas durante la interfase. Los tipos celulares y el preparado son los mismos que los de las figuras 3.14 y 3.15. 1 400 ×. (Gentileza del Dr. Thomas U. Mayer.)

cas derivadas de él son ***diploides*** (***2n***) en cuanto a la cantidad de cromosomas; en consecuencia, estas células poseen dos copias de cada cromosoma y de cada gen que hay en los cromosomas. Estos cromosomas se llaman ***cromosomas homólogos*** porque son semejantes pero no idénticos; un juego de cromosomas es de origen materno, mientras que el otro es de origen paterno. Los ***gametos***, que poseen sólo un miembro de cada par cromosómico, se describen como ***haploides*** (***1n***). Durante la gametogénesis la reducción de la cantidad de cromosomas hasta el estado haploide (23 cromosomas en los humanos) ocurre por medio de la ***meiosis***, un proceso que comprende dos divisiones celulares sucesivas, la segunda de las cuales no está precedida por una fase S. Esta reducción es necesaria para mantener una cantidad constante de cromosomas en una especie dada. La reducción de la cantidad de cromosomas a ***1n*** en la primera división meiótica es seguida por la reducción del contenido de DNA a su cantidad haploide (***1d***) en la segunda división meiótica.

Durante la meiosis los cromosomas se aparean e intercambian segmentos, lo que altera su composición genética. Este intercambio genético llamado ***recombinación*** (***crossing-over***) y la distribución aleatoria de cada miembro de los pares cromosómicos en los gametos haploides da origen a una diversidad genética infinita.

Los acontecimientos citoplasmáticos asociados con la meiosis son diferentes en el varón y en la mujer

Los acontecimientos nucleares de la meiosis son iguales en varones y mujeres pero los citoplasmáticos muestran marcadas diferencias. La figura 3.12 ilustra los acontecimientos nucleares y citoplasmáticos fundamentales de la meiosis como ocurren en la espermatogénesis y la ovogénesis. Los fenómenos de la meiosis hasta la metafase I son iguales en ambos sexos. Por consiguiente, la figura presenta las diferencias en el proceso conforme aparece la divergencia luego de la metafase I.

En los varones las dos divisiones meióticas de un ***espermatocito primario*** producen cuatro ***espermátides*** haploides idénticas desde el punto de vista estructural pero singulares desde el punto de vista genético. Cada espermátide tiene la capacidad de diferenciarse en un espermatozoide. En cambio, en las mujeres las dos divisiones meióticas de un ***oocito primario*** producen un ***óvulo*** haploide y dos ***cuerpos polares*** haploides. El óvulo recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el gameto funcional. Los cuerpos polares reciben muy poco citoplasma y se degeneran.

Los acontecimientos nucleares de la meiosis son semejantes en varones y mujeres

La meiosis consiste en dos divisiones mitóticas sucesivas sin la fase S adicional entre ambas. Durante la *fase S* que precede a la meiosis el DNA se duplica y forma cromátides hermanas (dos moléculas paralelas de DNA) unidas por el centrómero. El contenido de DNA se torna ***4d*** pero la cantidad de cromosomas permanece sin cambios (***2n***). Entonces las células sufren una ***división reduccional*** (***meiosis I***) y una ***división ecuacional*** (***meiosis II***).

Durante la meiosis I, como lo indica el apelativo *división reduccional*, la cantidad de cromosomas se reduce de diploide (***2n***) a haploide (***1n***) y el contenido del DNA disminuye de ***4d*** a ***2d***. Durante la profase I los cromosomas de moléculas dobles se condensan y los homólogos (normalmente uno heredado de la madre y otro del padre) se aparean a la altura del centrómero. En este momento puede ocurrir la recombinación del material genético entre los pares de cromosomas maternos y paternos. En la metafase I los cromosomas homólogos con sus centrómeros se alinean a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase I se separan y se distribuyen hacia cada polo de la célula para que cada célula hija contenga un miembro de cada par. Esto causa una reducción tanto de la cantidad de cromosomas a ***1n*** como del contenido de DNA a ***2d***.

La meiosis II no es precedida por duplicación del DNA. La división durante la meiosis II siempre es ecuacional porque la cantidad de cromosomas no se modifica. Permanece en ***1n***, aunque el contenido de DNA correspondiente a la cantidad de cromátides se reduce a ***1d***. Durante la metafase II cada cromosoma se alinea a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafa-

se II las cromátides hermanas se separan unas de otras. Así, cada cromosoma doble se parte en dos cromosomas de molécula simple que luego se distribuyen a cada célula hija haploide.

Las fases que componen el proceso de la meiosis son semejantes a las fases de la mitosis

Profase I

La profase I de la meiosis es una fase extensa en la que ocurren el ***apareamiento*** de los cromosomas homólogos, la ***sinapsis*** (asociación estrecha de los cromosomas homólogos) y la ***recombinación*** del material genético en los cromosomas homólogos. La profase I se subdivide en cinco etapas (véase fig. 3.12):

- *Leptoteno.* Esta etapa se caracteriza por la condensación de la cromatina y por la aparición de los cromosomas. Las cromátides hermanas también se condensan y se conectan entre sí por medio de ***complejos de cohesión específicos de la meiosis*** (***Rec8p***). En esta fase se inicia el apareamiento de los cromosomas homólogos de origen materno y paterno. El apareamiento de los homólogos puede describirse como un proceso en el cual los cromosomas se buscan activamente. Luego de encontrar su pareja se alinean lado a lado y dejan un espacio estrecho entre ambos.
- *Cigoteno.* La sinapsis, o sea la asociación estrecha entre los cromosomas homólogos, comienza en esta etapa y continúa durante todo el paquiteno. Este proceso comprende la formación de un ***complejo sinaptonémico***, una estructura tripartita que une los cromosomas. Con frecuencia se compara el complejo sinaptonémico con las vías del ferrocarril provistas de un tercer riel adicional ubicado entre los otros dos. Los durmientes bajo estos rieles corresponden a los filamentos transversos que fijan la armazón cromatínica de ambos cromosomas homólgos.
- *Paquiteno.* En esta etapa se ha completado la sinapsis. La ***recombinación génica*** (***crossing-over***) ocurre en los comienzos de esta fase y comprende la transposición de segmentos de DNA entre dos cromosomas diferentes.
- *Diploteno.* Al principio de esta etapa se disuelve el complejo sinaptonémico y los cromosomas siguen condensándose. Los cromosomas homólogos comienzan a separarse y parecen estar conectados por uniones nuevas llamadas ***quiasmas***. Las cromátides hermanas todavía permanecen en asociación estrecha. Los quiasmas son la expresión morfológica de la recombinación génica.
- *Diacinesis.* Los cromosomas homólogos se condensan y se acortan hasta alcanzar su espesor máximo, el nucléolo desaparece y la envoltura nuclear se desintegra.

Metafase I

La metafase I es semejante a la metafase de la mitosis excepto que los cromosomas apareados se alinean en la placa ecuatorial, con un miembro hacia cada lado. Los cromosomas homólogos todavía están unidos por los quiasmas. Al final de la metafase los quiasmas se escinden y los cromosomas se separan. Una vez que se ha desintegrado la envoltura nuclear los microtúbulos del huso comienzan a interaccionar con los cromosomas a través de una estructura proteica trilaminar, el ***cinetocoro***, que suele ubicarse cerca del centrómero (véase fig. 3.13). Los cromosomas sufren movimientos para finalmente alinear sus centrómeros a lo largo del ecuador del huso.

Anafase I y telofase I

La ***anafase I*** y la ***telofase I*** son similares a las misma fases de la mitosis excepto que los centrómeros no se dividen. Las cromátides hermanas, sostenidas por los complejos de cohesina y por el centrómero, permanecen juntas. Un miembro materno o paterno de cada par de homólogos, ahora con segmentos intercambiados, se mueve hacia cada polo. La ***segregación*** o ***distribución aleatoria*** ocurre porque los cromosomas materno y paterno de cada par se alinean al azar en uno u otro lado de la placa ecuatorial de la metafase, lo que contribuye a la diversidad genética. Al final de la meiosis I se divide el citoplasma. Cada célula hija resultante (un ***espermatocito secundario*** o un ***oocito secundario***) es haploide en cuanto a su cantidad de cromosomas (***1n***), dado que contiene un sólo miembro de cada par cromosómico, pero todavía es diploide en cuanto a su contenido de DNA (***2d***).

Meiosis II

Después de la meiosis I la célula entra rápidamnte en la meiosis II, sin pasar por una fase S. La meiosis II es una división ecuacional y se parece a la mitosis. Durante esta fase una proteinasa (la enzima llamada ***separasa***) rompe los complejos de cohesión entre las cromátides hermanas. La escisión de los complejos de cohesinas en la región centromérica rompe el vínculo entre ambos centrómeros. Esta escisión permite que las cromátides hermanas se separen en la anafase II y se muevan hacia polos opuestos de la célula. Durante la meiosis II las células atraviesan la profase II, la metafase II, la anafase II y la telofase II. Estas etapas son esencialmnte las mismas que las de la mitosis excepto que comprenden un juego haploide de cromosomas (***1n***) y producen células hijas que tienen sólo el contenido haploide de DNA (***1d***). A diferencia de las células producidas por la mitosis, que son genéticamente idénticas a la célula progenitora, las células producidas por la meiosis son singulares desde el punto de vista genético.

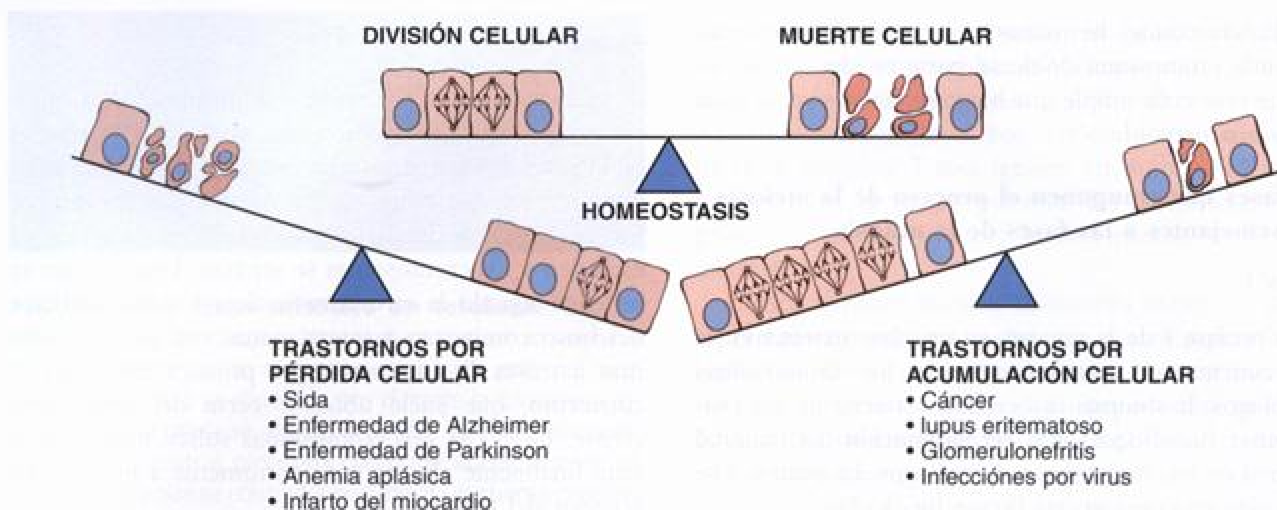


FIGURA 3.17. Diagrama esquemático que ilustra la relación entre muerte celular y división celular. En condiciones fisiológicas normales (homeostasis) el ritmo de división celular y el ritmo de muerte celular son semejantes. Si el ritmo de muerte celular supera el de división celular se producirá una pérdida neta de la cantidad de células. Estas alteraciones se clasifican como trastornos por pérdida celular. Cuando la situación se invierte y el ritmo de división celular es mayor que el de muerte celular la ganancia neta de células será prominente y conducirá a diversos trastornos por acumulación celular.

MUERTE CELULAR

En los seres humanos, como en todos los demás organismos multicelulares, los ritmos de proliferación celular y muerte celular determinan la producción neta de células. Una anomalía en cualquiera de estos ritmos puede causar ***trastornos por acumulación celular*** (p. ej., hiperplasia, cáncer, enfermedades autoinmunitarias) o ***trastornos por pérdida celular*** (p. ej., atrofia, enfermedades degenerativas, SIDA, lesión isquémica). Por lo tanto, el equilibrio (homeostasis) entre producción celular y muerte celular tiene que ser mantenido con precisión (*fig. 3.17*).

La muerte celular puede ocurrir como consecuencia de una agresión celular aguda o de un programa de suicidio codificado internamente

La muerte celular puede ser el producto de una lesión accidental o de mecanismos que causen la autodestrucción de las células. Los dos mecanismos diferentes de muerte celular son:

- *Necrosis* o muerte celular accidental. La necrosis es un proceso patológico que ocurre cuando las células se exponen a un medio físico o químico desfavorable (p. ej., hipotermia, hipoxia, radiación, pH bajo, traumatismos) que causa lesión celular aguda y daño de la membrana plasmática. En condiciones fisiológicas el daño de la membrana plasmática también puede ser iniciado por virus, sustancias como el complemento o las proteínas llamadas perforinas. Dos características típicas de este proceso son la tumefacción rápida y la lisis de la célula.
- *Apoptosis* (gr. *apó*, de, desde + *ptóosis*, caída; es decir, la caída de algo, como los pétalos de las flores), también conocida como ***muerte celular programada.*** La apoptosis es un proceso fisiológico en cuyo transcurso las células que ya no se necesitan son eliminadas del organismo. Este fenómeno puede ocurrir durante el desarrollo embrionario normal o en otros procesos fisiológicos normales, como la atresia folicular en los ovarios. Las células pueden iniciar su propia muerte mediante la activación de un programa de suicidio codificado internamente. La apoptosis se caracteriza por una autodigestión controlada que mantiene la integridad de la membrana celular; así, la célula "muere con dignidad" sin derramar su contenido para no dañar a sus vecinas.

Además, ciertas células (o sus secreciones) que se encuentran en el sistema inmunitario son tóxicas para otras células (p. ej., linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos, linfocitos NK); estas células inician procesos que destruyen células designadas (p. ej., células cancerosas o células infectadas por virus). En contraste con la necrosis y la apoptosis, la muerte citotóxica no comprende un mecanismo específico. Por ejemplo, la muerte celular mediada por los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos combina algunos aspectos tanto de la necrosis como de la apoptosis.

La necrosis comienza con la pérdida de la capacidad de la célula para mantener la homeostasis

Como consecuencia de la lesión celular, el daño de la membrana plasmática conduce a la entrada de agua y de iones extracelulares. Los orgánulos intracelulares, como las mitocondrias, el RER y el núcleo, sufren alteraciones irreversibles que son causadas por la tumefac-

ción celular y la rotura de la membrana plasmática (lisis celular). Como resultado de la desintegración final de la membrana celular el contenido citoplasmático, incluidas las enzimas lisosómicas, queda libre en el espacio extracelular. Por lo tanto, la muerte celular necrótica a menudo se asocia con una vasta lesión de los tejidos vecinos y una ***respuesta inflamatoria intensa*** (*fig. 3.18*).

Apoptosis

La apoptosis es un tipo de muerte celular que ocurre en condiciones fisiológicas normales

En la apoptosis la célula participa activamente en su propia muerte ("suicidio celular"). Este proceso es activado por diversas señales extrínsecas e intrínsecas. Las células que sufren apoptosis muestran rasgos morfológicos y bioquímicos característicos (véase fig. 3.18):

- La ***fragmentación del DNA*** ocurre en el núcleo y es un acontecimiento irreversible que predestina a la célula a morir. Esta fragmentación del DNA es consecuencia de la activación Ca^{2+}-dependiente y Mg^{2+}-dependiente de endonucleasas nucleares. Estas enzimas cortan el DNA de manera selectiva para generar fragmentos oligonucleosómicos pequeños. Luego la cromatina nuclear se aglomera y el núcleo puede quedar dividido en varios fragmentos individuales limitados por la envoltura nuclear.
- La ***disminución del volumen celular*** se logra por la contracción del citoplasma. Los elementos del citoesqueleto se reorganizan en haces paralelos a la superficie celular. Los ribosomas se amontonan en el citoplasma, el RER forma una serie de laminaciones concéntricas o verticilos y la mayoría de las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática.
- La ***pérdida de la función mitocondrial*** es causada por cambios en la permeabilidad de los canales de las membranas mitocondriales. La integridad de la mitocondria se quebranta, el potencial transmembrana disminuye bruscamente y la cadena de transporte de electrones se interrumpe. Hay proteínas del espacio intermembrana, como el ***citocromo c***, que se liberan hacia el citoplasma para activar una cascada de enzi-

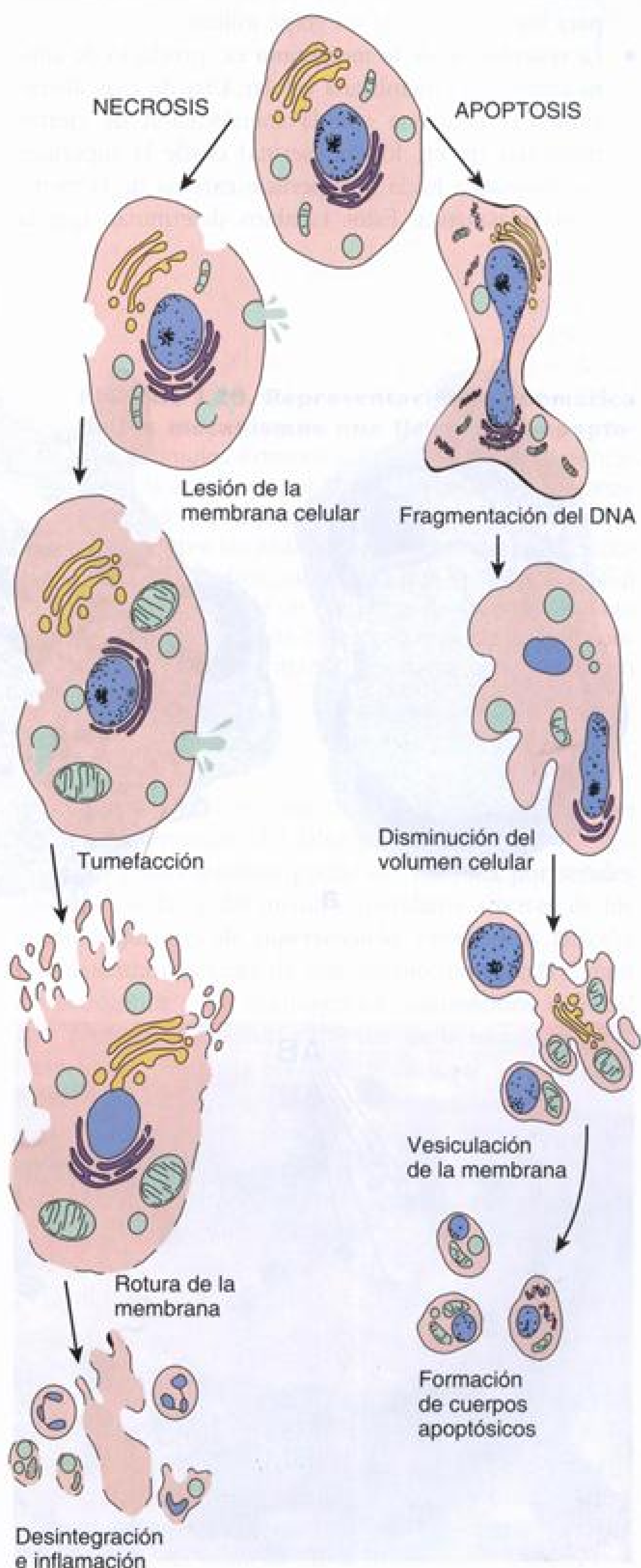
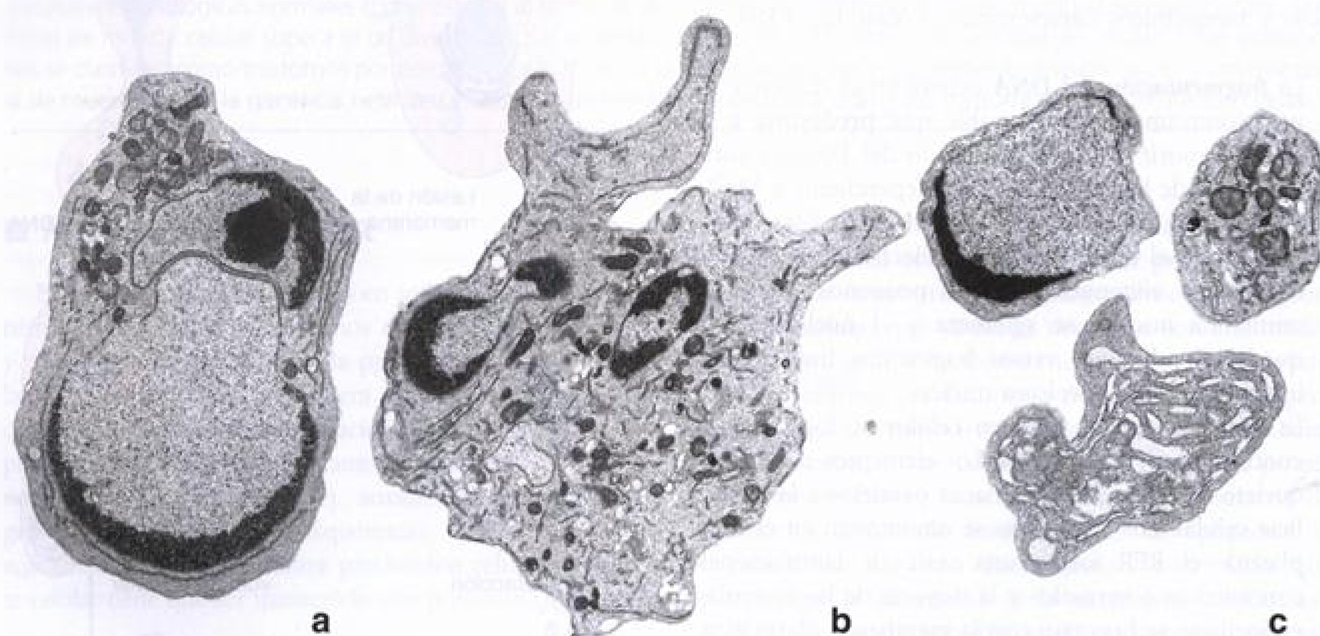


FIGURA 3.18. Diagrama esquemático de los cambios que ocurren en la necrosis y en la apoptosis. El dibujo ilustra los pasos principales de la necrosis y de la apoptosis. En la necrosis *(mitad izquierda)* la desintegración de la membrana celular permite la entrada de agua y de iones extracelulares que llevan a los orgánulos a sufrir alteraciones irreversibles. Las enzimas lisosómicas se liberan hacia el espacio extracelular, lo que ocasiona lesiones del tejido vecino y una respuesta inflamatoria intensa. En la apoptosis *(mitad derecha)* la célula muestra rasgos morfológicos y bioquímicos característicos como fragmentación del DNA, disminución del volumen celular, vesiculación de la membrana sin pérdida de su integridad y formación de cuerpos apoptósicos que causan la rotura celular. Los cuerpos apoptósicos son eliminados más tarde por células fagocíticas sin producir reacciones inflamatorias.

mas proteolíticas llamadas ***caspasas*** que son, responsables del desmantelamiento de la célula. La liberación regulada del citocromo *c* indica que las mitocondrias, bajo la influencia de las proteínas Bcl-2, son las que toman la decisión de iniciar la apoptosis. Es por eso que muchos investigadores consideran a las mitocondrias como "los cuarteles para el jefe de una patrulla suicida" o como "una prisión de máxima seguridad para los cabecillas de un golpe militar".

- La ***vesiculación de la membrana*** es producto de alteraciones de la membrana celular. Una de esas alteraciones se relaciona con la translocación de ciertas moléculas (p. ej., fosfatidilserina) desde la superficie citoplasmática hacia la superficie externa de la membrana plasmática. Estos cambios determinan que la membrana plasmática altere sus propiedades físicas y químicas y conducen a la formación de brotes sin pérdida de la integridad de la membrana (véase fig. 3.18).
- La ***formación de los cuerpos apoptósicos***, el último paso de la apoptosis, provoca la rotura de la célula (*fig. 3.19a, b* y *c*). Estas vesículas limitadas por membrana se originan en los brotes del citoplasma que contienen orgánulos y material nuclear. Son eliminadas con rapidez y sin dejar rastros por células fagocíticas. La eliminación de los cuerpos apoptósicos es tan eficaz que no se produce una respuesta inflamatoria. La apoptosis ocurre más de 20 veces más rápido que la mitosis; por lo tanto, es un desafío encontrar células apoptósicas en un preparado de rutina teñido con H-E (fig. 3.19d).



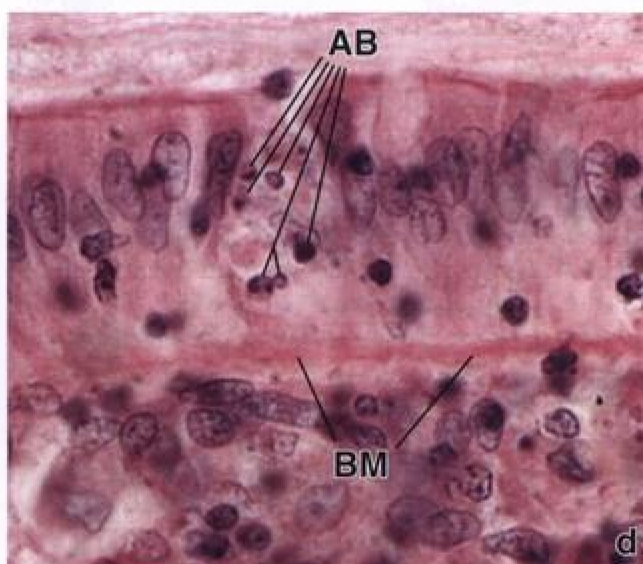


FIGURA 3.19. Imágenes de células apoptósicas. **a.** En esta microfotografía electrónica se ve una etapa inicial de la apoptosis en un linfocito. El núcleo ya está fragmentado y el proceso irreversible de la fragmentación del DNA ha comenzado. Obsérvense las regiones con heterocromatina condensada adyacentes a la envoltura nuclear. 5 200 ×. **b.** Microfotografía electrónica que muestra una fragmentación mayor del DNA. La heterocromatina en uno de los fragmentos nucleares (*a la izquierda*) comienza a brotar hacia afuera a través de la envoltura nuclear, con lo que se inicia una nueva ronda de fragmentación nuclear. Obsérvense la reorganización del citoplasma y la aparición de brotes de él para producir los cuerpos apoptósicos. 5 200 ×. **c.** Cuerpos apoptósicos con fragmentos de núcleo, orgánulos y citoplasma, vistos con el microscopio electrónico. Estos cuerpos finalmente serán fagocitados por células del sistema fagocítico mononuclear. 5 200 ×. (Gentileza del Dr. Scott H. Kaufmann, Mayo Clinic.) **d.** En esta microfotografía óptica de la mucosa de un colon humano se ven cuerpos apoptósicos (*AB*) dentro del epitelio simple de células absortivas y caliciformes. *BM*, membrana basal. 750 ×.

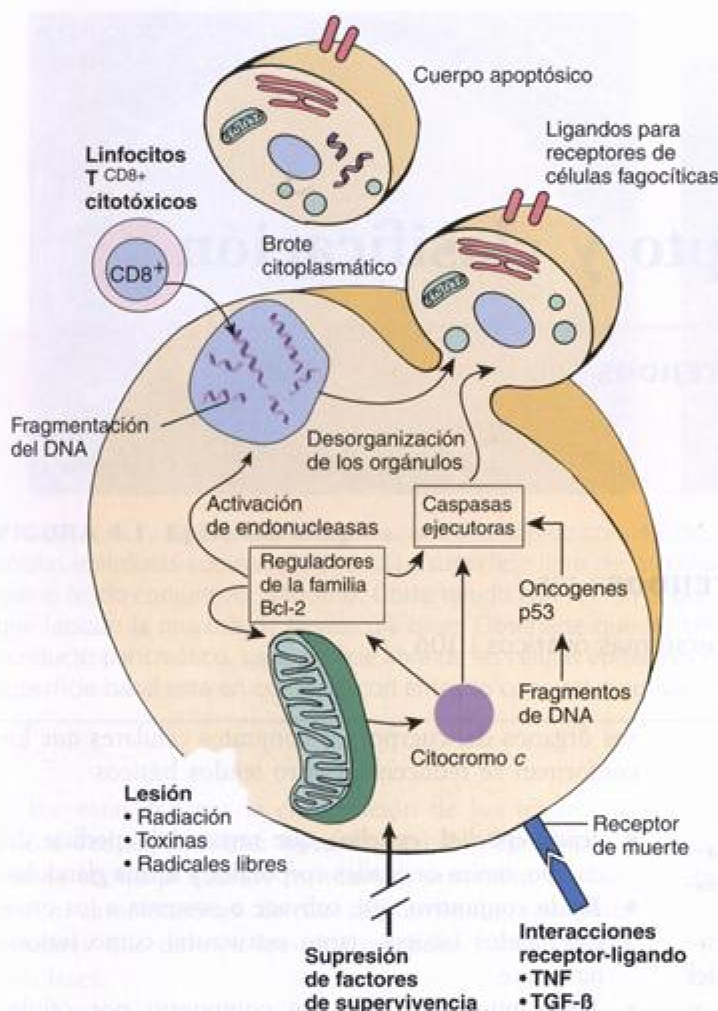


FIGURA 3.20. Representación esquemática de los mecanismos que llevan a la apoptosis. Estímulos externos o internos pueden desencadenar la apoptosis por activación de la cascada enzimática de las caspasas. Muchos activadores externos actúan sobre la célula para iniciar señales que conducen a la apoptosis; obsérvese que el TNF y el TGF-β actúan a través de un "receptor de muerte". La liberación controlada de citocromo c desde las mitocondrias es un paso interno importante en la activación de la apoptosis.

La apoptosis está regulada por estímulos externos e internos

Los procesos apoptósicos pueden ser activados por diversos estímulos externos e internos. Algunos factores, como el *factor de necrosis tumoral* (*TNF*), al actuar sobre receptores de la membrana celular desencadenan la apoptosis porque se recluta y se activa la cascada de las caspasas. En consecuencia, el receptor de TNF se conoce como *"receptor de muerte"*. Entre los otros activadores externos de la apoptosis figuran el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), ciertos neurotransmisores, radicales libres, oxidantes y las radiaciones UV e ionizantes. Los activadores internos de la apoptosis comprenden oncogenes (p. ej., *myc* y *rel*), supresores de tumores como p53 y antimetabolitos privadores de nutrientes (*fig. 3.20*). Los mecanismos de la apoptosis también son activados por los acontecimientos que conducen a una catástrofe mitótica, a saber, el mal funcionamiento de los puntos de control específicos en los que se verifica que no haya daño del DNA en el ciclo celular (véase p. 82). La catástrofe mitótica se acompaña de condensación de la cromatina, liberación mitocondrial de citocromo *c*, activación de la cascada de las caspasas y fragmentación del DNA.

La apoptosis también puede ser inhibida por señales de otras células y del medio circundante a través de los llamados *factores de supervivencia*. Entre estos factores se encuentran factores de crecimiento, hormonas (como los estrógenos y los andrógenos), aminoácidos neutros, cinc e interacciones con proteínas de la matriz extracelular. Varias proteínas celulares y de virus actúan como inhibidores de las caspasas; por ejemplo, las células nerviosas contienen proteína inhibidora de la apoptosis neuronal (NAIP = *n*euronal *a*poptosis *i*nhibitory *p*rotein), que las protege de la apoptosis prematura. Sin embargo, la función reguladora más importante en la apoptosis se le asigna a las señales internas mediadas por la *familia Bcl-2* de proteínas. Esta familia está compuesta por miembros antiapoptósicos y proapoptósicos que determinan la vida o la muerte de una célula. Estas proteínas interaccionan entre sí para suprimir o propagar su propia actividad al influir sobre la activación "corriente abajo" de diversos pasos ejecutorios de la apoptosis. También actúan en forma independiente sobre las mitocondrias para regular la liberación de citocromo *c*, el más poderoso agente inductor de la apoptosis.

4 Tejidos: concepto y clasificación

GENERALIDADES DE LOS TEJIDOS

Los tejidos son cúmulos o grupos de células organizadas para realizar una función específica o más

Con el microscopio óptico las células y los componentes extracelulares que forman los diversos órganos del cuerpo exhiben patrones de organización reconocibles y a menudo característicos. Esta distribución organizada es un reflejo de los esfuerzos cooperativos de células que desempeñan una función particular. Por lo tanto, un conjunto organizado de células que funcionan de manera colectiva recibe el nombre de **tejido** (lat. *texere*, tejer).

Aunque con frecuencia se dice que la célula es la unidad funcional del organismo, en realidad los que mantienen las funciones corporales son los tejidos, que lo hacen a través de los esfuerzos cooperativos de sus células individuales. Las células de un mismo tejido se comunican por medio de uniones intercelulares especializadas (uniones de hendidura o nexos, p. 129), lo que facilita la colaboración entre ellas y permite que operen como una unidad funcional. Otros mecanismos que permiten que las células de un tejido dado funcionen de manera unificada son los receptores específicos de la membrana y las uniones de adhesión entre las células.

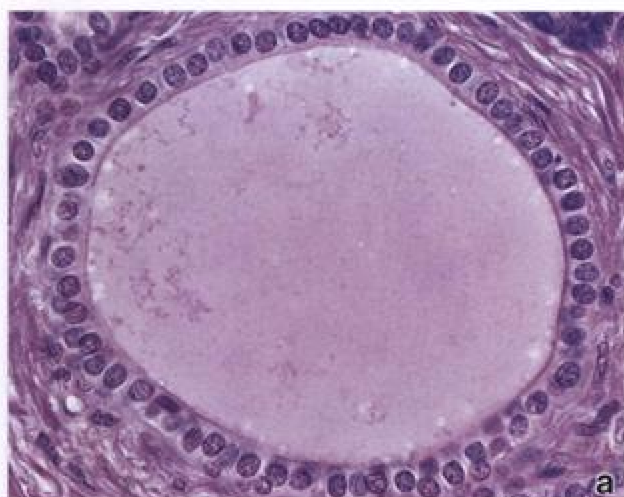
A pesar de sus estructuras y propiedades fisiológicas diferentes, todos los órganos están compuestos por cuatro tipos básicos de tejidos solamente

El concepto de tejido proporciona una base para reconocer los muchos tipos celulares distintos del organismo y comprender cómo se interrelacionan. A pesar de las variaciones del aspecto general, la organización estructural y las propiedades fisiológicas de los diversos órganos del cuerpo, los conjuntos celulares que los conforman se reducen a cuatro tejidos básicos:

- *Tejido epitelial* (*epitelio*), que reviste la superficie del cuerpo, tapiza cavidades corporales y forma glándulas.
- *Tejido conjuntivo*, que subyace o sustenta a los otros tres tejidos básicos, tanto estructural como funcionalmente.
- *Tejido muscular*, que está compuesto por células contráctiles y es responsable del movimiento.
- *Tejido nervioso*, que recibe, transmite e integra información del medio externo e interno para controlar las actividades del organismo.

Cada uno de estos tejidos básicos se define por un conjunto de características morfológicas generales o por distintas propiedades fisiológicas. Además, cada uno de ellos puede subdividirse de acuerdo con las características específicas de las diversas poblaciones celulares y de cualquier sustancia extracelular especial que pudiera contener.

En la clasificación de los tejidos básicos se utilizan dos parámetros de definición diferentes. La base para definir los tejidos epitelial y conjuntivo es principalmente morfológica, mientras que los tejidos muscular y nervioso se definen en especial por sus propiedades funcionales. Además, los mismos parámetros sirven para la definición de las subclases de los tejidos. Por ejemplo, mientras que el tejido muscular propiamente dicho se define por su función, se lo subclasifica en las categorías de liso y estriado, una distinción puramente morfológica, no funcional. Otro tipo de tejido contráctil, el mioepitelio, funciona como el tejido muscular pero se designa típicamente como epitelio a causa de su ubicación.



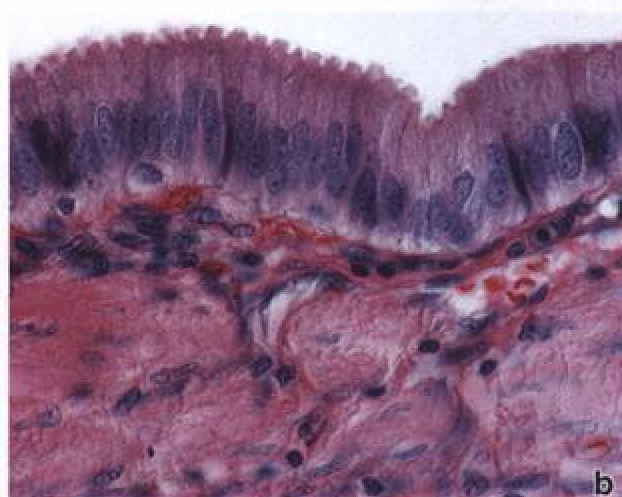


FIGURA 4.1. Epitelios simples. a. Corte teñido con H-E de un conducto pancreático revestido por una sola capa de células epiteliales cúbicas contiguas. La superficie libre de las células mira hacia la luz; la superficie basal está en contacto con el tejido conjuntivo. 540 ×. **b.** Corte teñido con H-E en el que se ve la única capa de células epiteliales cilíndricas altas que tapizan la mucosa de la vesícula biliar. Obsérvese que las células son mucho más altas que las del revestimiento del conducto pancreático. La superficie libre de las células epiteliales está expuesta a la luz de la vesícula biliar, mientras que la superficie basal está en contacto con el tejido conjuntivo subyacente. 540 ×.

Por estas razones la clasificación de los tejidos no puede reducirse a una fórmula sencilla. En lugar de ello se aconseja que los estudiantes aprendan los rasgos o características de las diferentes agrupaciones celulares que definen los cuatro tejidos básicos y sus subclases.

■ TEJIDO EPITELIAL

El tejido epitelial se caracteriza por la íntima aposición de sus células y por presentarse en una superficie libre

Las células epiteliales, tanto cuando se organizan en un solo estrato como cuando lo hacen en múltiples capas, siempre están ubicadas una junto a otra. Además, por lo general están adheridas entre sí por medio de uniones intercelulares especializadas que crean una barrera entre la superficie libre y el tejido conjuntivo adyacente. El espacio que hay entre las células epiteliales es mínimo y carece de estructura, excepto a la altura de las uniones intercelulares.,

Una superficie libre es aquella a la que no se adhieren células ni elementos formes extracelulares, por ejemplo la superficie externa del cuerpo, la cobertura de ciertas vísceras y el revestimiento de las cavidades corporales y de túbulos y conductos, tanto de los que comunican con el exterior como de los que no lo hacen. Entre las cavidades corporales y los conductos cerrados que no comunican con el exterior se encuentran las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal y el aparato cardiovascular. Todas estas estructuras están revestidas por un epitelio.

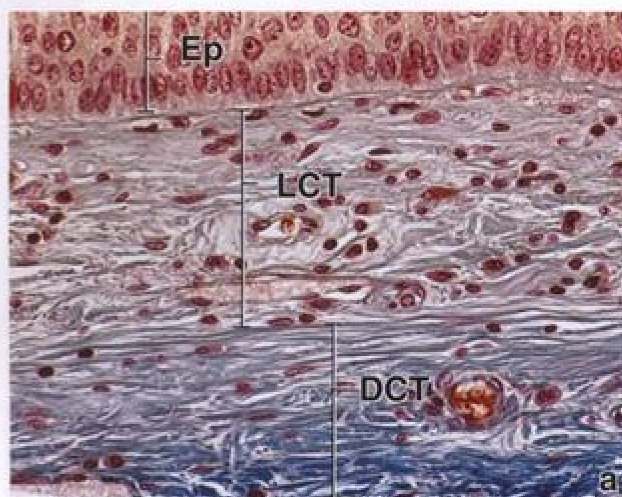
Las subclasificaciones del tejido epitelial suelen tener su fundamento en la forma de las células y en la cantidad de capas o estratos celulares más que en las características funcionales. Las formas celulares son plana (o escamosa), cúbica (o cuboide) y cilíndrica (o columnar). Con respecto a los estratos celulares, hay epitelios simples (una sola capa) y estratificados (más de una capa). En la *figura 4.1* se ven epitelios de dos sitios diferentes. Ambos son epitelios simples, o sea que sólo tienen una capa de células de espesor. La principal diferencia entre los dos ejemplos radica en la forma de las células (unas son cúbicas y las otras son cilíndricas). Sin embargo, en los dos epitelios las células ocupan una posición superficial.

■ TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo se define por su matriz extracelular

A diferencia de lo que ocurre con las células epiteliales, las células del tejido conjuntivo están muy separadas unas de otras. Los espacios que quedan entre estas células están ocupados por una sustancia producida por ellas. Esta sustancia que hay entre las células recibe el nombre de sustancia intercelular o ***matriz extracelular***. La índole de las células y de la matriz varía según la función del tejido. En consecuencia, la subclasificación del tejido conjuntivo no tiene en cuenta solamente las células sino también la composición y la organización de la matriz extracelular.

Un tipo de tejido conjuntivo hallado en asociación estrecha con la mayor parte de los epitelios es el ***tejido conjuntivo laxo*** (*fig. 4.2a*). En efecto, se trata de la varie-



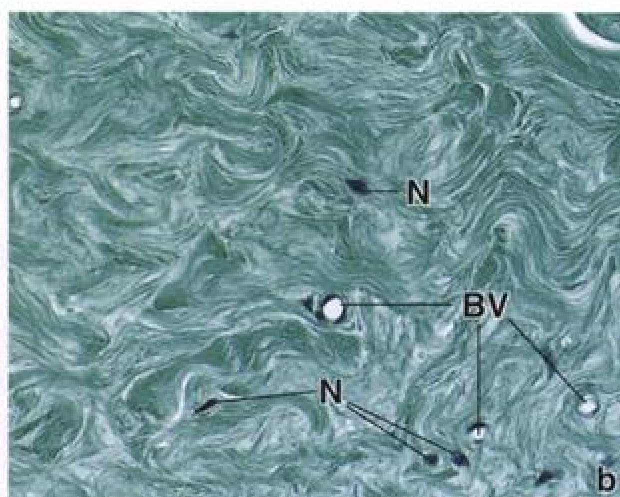


FIGURA 4.2. Tejidos conjuntivos laxo y denso. a. Corte de la epiglotis teñido con Mallory-azán en el que se ve la parte más profunda de su epitelio estratificado (*Ep*), el tejido conjuntivo laxo (*LCT*) subyacente y el tejido conjuntivo denso (*DCT*) más profundo. Es típico que el tejido conjuntivo laxo contenga muchas células de varios tipos. El tamaño y la forma de los núcleos son variables. Los núcleos alargados pertenecen casi con seguridad a fibroblastos. Dado que el tejido conjuntivo denso contiene gruesos haces de colágeno, se tiñe con más intensidad con el colorante azul. Además, obsérvese la menor cantidad relativa de núcleos. 540 ×. **b.** Corte del tejido conjuntivo denso teñido con la técnica de Mallory que muestra una abundancia de fibras colágenas agrupadas en haces gruesos compactos. Los pocos núcleos (*N*) visibles pertenecen a fibroblastos. La combinación de haces de fibras compactos y escasez de células caracteriza al tejido conjuntivo denso. En este corte también aparecen unos pocos vasos sanguíneos (*BV*) *pequeños*. 540 ×.

dad de tejido conjuntivo sobre la cual se apoyan casi todos los epitelios. La matriz extracelular del tejido conjuntivo laxo contiene fibras colágenas de distribución laxa y células abundantes. Algunas de estas células, los fibroblastos, producen y mantienen la matriz extracelular. No obstante, la mayoría de las células migran desde los vasos sanguíneos y desempeñan funciones relacionadas con le sistema inmunitario.

En contraste con lo anterior, donde sólo se necesita buena resistencia las fibras colágenas son más abundantes y se hallan muy juntas. Además, las células son relativamente escasas y se limitan a la célula productora de fibras, el fibroblasto (*fig. 4.2b*). Este tipo de tejido conjuntivo se conoce como ***tejido conjuntivo denso***.

Los tejidos óseo y cartilaginoso son otros dos tipos de tejido conjuntivo especializado que se caracterizan por el material asociado con las fibras colágenas, es decir calcio (tejido óseo) y hialuronano (tejido cartilaginoso). De nuevo, en estos dos casos, es la matriz extracelular la que define el tejido, no las células.

TEJIDO MUSCULAR

El tejido muscular se define según una propiedad funcional, la capacidad contráctil de sus células

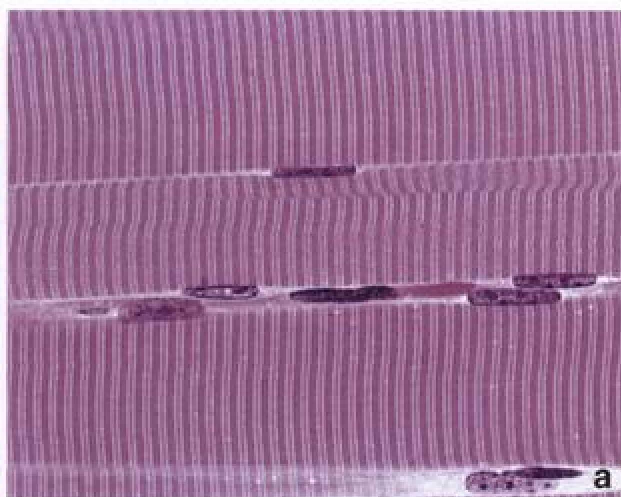
Las células musculares se caracterizan por contener en su citoplasma una gran cantidad de las proteínas contráctiles actina y miosina y por organizarse de una manera particular en el tejido. Para que puedan formar una unidad contráctil eficaz las células musculares se agrupan en haces de aspecto definido que son fáciles de distinguir de los tejidos que los rodean. Las células musculares típicamente son alargadas y todas se orientan con sus ejes mayores en la misma dirección (*fig. 4.3*). La disposición de los núcleos también coincide con la orientación paralela de las células musculares.

Aunque la forma y la distribución de las células en tipos musculares específicos (liso, esquelético y cardíaco) son bastante diferentes, todos los tipos de tejido muscular comparten características comunes: la mayor parte del citoplasma consiste en las proteínas contráctiles actina y miosina. Si bien estas proteínas son ubicuas en todas las células, sólo en las células musculares aparecen en una cantidad tan grande y en una disposición tan bien ordenada que su actividad contráctil puede producir el movimiento de un órgano completo o de todo un organismo.

TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso está formado por células nerviosas (neuronas) y por varios tipos de células de sostén asociados

Si bien todas las células poseen propiedades eléctricas, las células nerviosas o ***neuronas*** están altamente especializadas para transmitir impulsos eléctricos de un sitio a otro del organismo y para integrar esos impulsos. Las neuronas reciben y procesan información que pro-



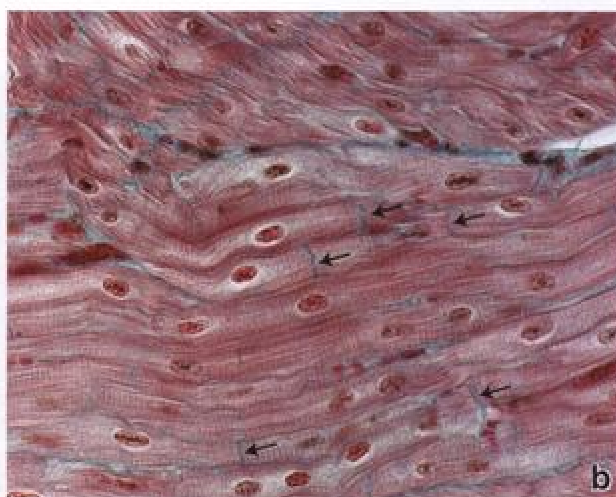


FIGURA 4.3. Tejido muscular. a. Corte teñido con H-E de parte de tres fibras (células) musculares esqueléticas seccionadas longitudinalmente. Dos características notables de estas grandes células alargadas son las estriaciones transversales típicas y los múltiples núcleos ubicados en la periferia celular. 420 ×. **b.** Corte teñido con la técnica de Mallory en el que se ven fibras musculares cardíacas que también exhiben estriaciones. Estas fibras están compuestas por células individuales mucho más pequeñas que las del músculo esquelético y que se unen extremo con extremo para formar las fibras largas. En este corte la mayoría de las fibras adoptan una distribución longitudinal. Esta distribución organizada, es decir la disposición paralela de las fibras en el caso del tejido muscular, permite el esfuerzo colectivo en la realización de su función. La unión de las células contiguas está marcada por los discos intercalares (*flechas*). 420 ×.

viene del medio externo e interno y pueden asociarse con receptores y órganos sensoriales específicos para realizar estas funciones. Las neuronas poseen dos tipos diferentes de prolongaciones a través de las cuales interaccionan con otras células nerviosas y con células epiteliales y musculares. Un solo ***axón*** largo (a veces de más de un metro de longitud) transmite los impulsos que se alejan del cuerpo o ***soma*** neuronal, que contiene el núcleo de la célula. Las múltiples ***dendritas*** reciben impulsos y los transmiten hacia el soma de la neurona. (En los cortes histológicos suele ser imposible diferenciar los axones de las dendritas porque ambos poseen el mismo aspecto estructural.) El axón termina en una unión nerviosa llamada ***sinapsis***, en donde los impulsos eléctricos son transferidos de una célula a la siguiente por la secreción de ***neurotransmisores***. Estas sustancias químicas son liberadas en las sinapsis por una neurona para generar impulsos eléctricos en la neurona contigua.

En el sistema nervioso central (SNC), es decir el encéfalo y la médula espinal, las células de sostén se denominan ***células neurogliales*** o ***de la neuroglia***. En el sistema nervioso periférico (SNP), o sea los nervios y los ganglios del resto del organismo, las células de sostén son las ***células de Schwann*** o del ***neurilema*** y las ***células satélite***. Las células de sostén tienen a su cargo varias funciones importantes. Separan las neuronas unas de otras, producen la vaina de mielina que aísla los axones y acelera la conducción en ciertos tipos de neuronas, realizan una fagocitosis activa para eliminar los detritos celulares y contribuyen a la barrera hematoencefálica en el SNC.

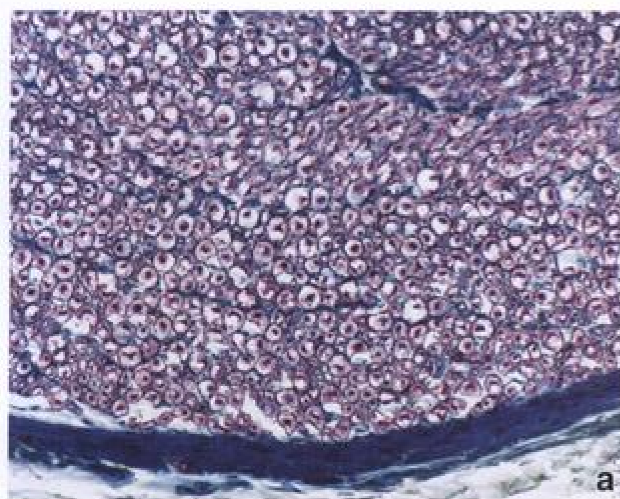
En un corte histológico común teñido con hematoxilina y eosina (H-E) el tejido nervioso puede aparecer en la forma de un nervio que está compuesto por una cantidad variable de prolongaciones neuronales junto con sus células de sostén (*fig. 4.4a*). Los nervios se ven con suma frecuencia cortados longitudinal o transversalmente en el tejido conjuntivo laxo. Los somas neuronales en el SNP, incluido los del sistema nervioso autónomo (SNA), aparecen en aglomeraciones llamadas ganglios, donde están rodeados por células satélite (*fig. 4.4b*).

Las neuronas y las células de sostén derivan del neuroectodermo, que forma el tubo neural del embrión. El neuroectodermo se forma por invaginación de una capa epitelial, el ectodermo dorsal del embrión. Algunas células del tejido nervioso, como las ***células ependimarias*** y las células de los plexos coroideos del SNC, retienen las funciones absortivas y secretoras características de las células epiteliales.

■ IDENTIFICACIÓN DE LOS TEJIDOS

El reconocimiento de los tejidos tiene su fundamento en la presencia de componentes celulares específicos y en las relaciones específicas entre las células

Si se tienen en cuenta estos pocos conceptos básicos acerca de los cuatro tejidos fundamentales, el examen y la interpretación de los preparados histológicos serán muy fáciles. El primer objetivo es reconocer un grupo de células como tejido y determinar qué características



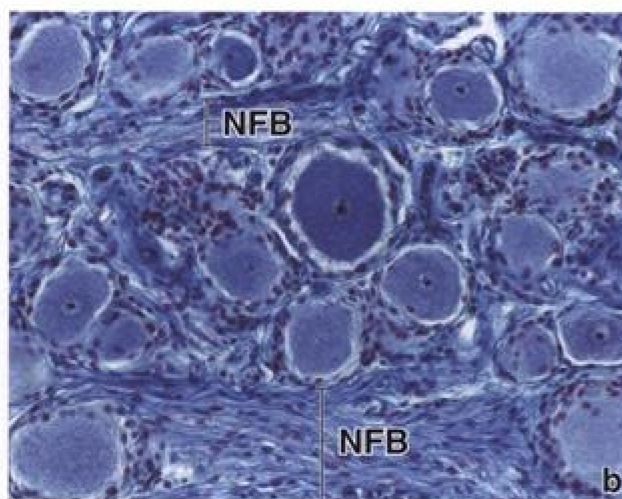


FIGURA 4.4. Tejido nervioso. a. Corte de un nervio periférico teñido con la técnica de Mallory. El nervio está compuesto por una gran cantidad de axones (fibras nerviosas) mielínicos sostenidos por tejido conjuntivo. Aquí los axones se han seccionado transversalmente y aparecen como pequeñas imágenes puntiformes rojas. El espacio claro que rodea los axones antes tenía mielina, que se disolvió y se perdió durante la preparación de la muestra. El tejido conjuntivo está teñido de azul y forma una red delicada alrededor de los axones mielínicos. Además, forma vainas alrededor de cada fascículo de axones y rodea la superficie externa del nervio en su totalidad. 270 ×. **b.** Corte de un ganglio nervioso teñido con azán para ver los grandes somas neuronales esferoidales y los núcleos de las pequeñas células satélite que rodean las neuronas. Los axones de estas neuronas ganglionares no están mielinizados y aparecen como fascículos de fibras nerviosas (*NFB*) entre las aglomeraciones de somas neuronales. 270 ×.

especiales presenta. ¿Las células revisten una superficie? ¿Están en contacto directo con sus vecinas o se encuentran separadas por una sustancia definida? ¿Pertenecen a algún grupo con propiedades especiales, como las del músculo o los nervios?

En los capítulos que siguen se estudiarán la estructura y la función de cada uno de los tejidos fundamentales. Es importante darse cuenta de que al concentrar la atención en un único tejido específico de alguna manera estamos separando artificialmente los tejidos que forman los distintos órganos. No obstante, sólo después de conocer a fondo cada uno de los tejidos básicos y sus subtipos es posible comprender y apreciar la histología de los diversos órganos que forman el cuerpo humano y los medios por los cuales establecen unidades funcionales y operan como sistemas integrados.

Recuadro 4.1 Correlación clínica: teratomas ováricos

Es de interés clínico que, en ciertas condiciones, pueda ocurrir una diferenciación anómala. El resultado es la formación de una masa tumoral que contiene diversos tejidos maduros dispuestos de una manera desorganizada. Estas masas tumorales se conocen como ***teratomas***. Los teratomas casi siempre aparecen en las gónadas. En el ovario estos tumores suelen desarrollarse hasta formar masas sólidas con las características de los tejidos básicos maduros. Aunque los tejidos no forman sistemas funcionales, con frecuencia se ven estructuras similares a órganos, es decir, dientes, pelo, epidermis, segmentos de intestino, etc. Se cree que estos tejidos se originan en el desarrollo partenogénico de un oocito. Los teratomas también pueden aparecer en el testículo, pero allí son muy poco frecuentes. Además, los teratomas ováricos suelen ser benignos, mientras que los testiculares están compuestos por tejidos menos diferenciados que suelen malignizarse. En la microfotografía central de la *figura 4.5* aparece un ejemplo de un teratoma ovárico macizo que contiene tejidos completamente diferenciados. Con el poco aumento se ve la falta de estructuras organizadas pero no pueden identificarse los tejidos específicos que hay. En cambio con un aumento mayor, como el de los *detalles* (a-f), los tejidos diferenciados maduros son obvios.

El ejemplo de la figura 4.5 demuestra que las características de los tejidos pueden identificarse con facilidad, incluso en una estructura desorganizada. Como ya se dijo, lo importante es la capacidad de reconocer los conjuntos celulares y determinar las características especiales que exhiben.

Correlación clínica: teratomas ováricos

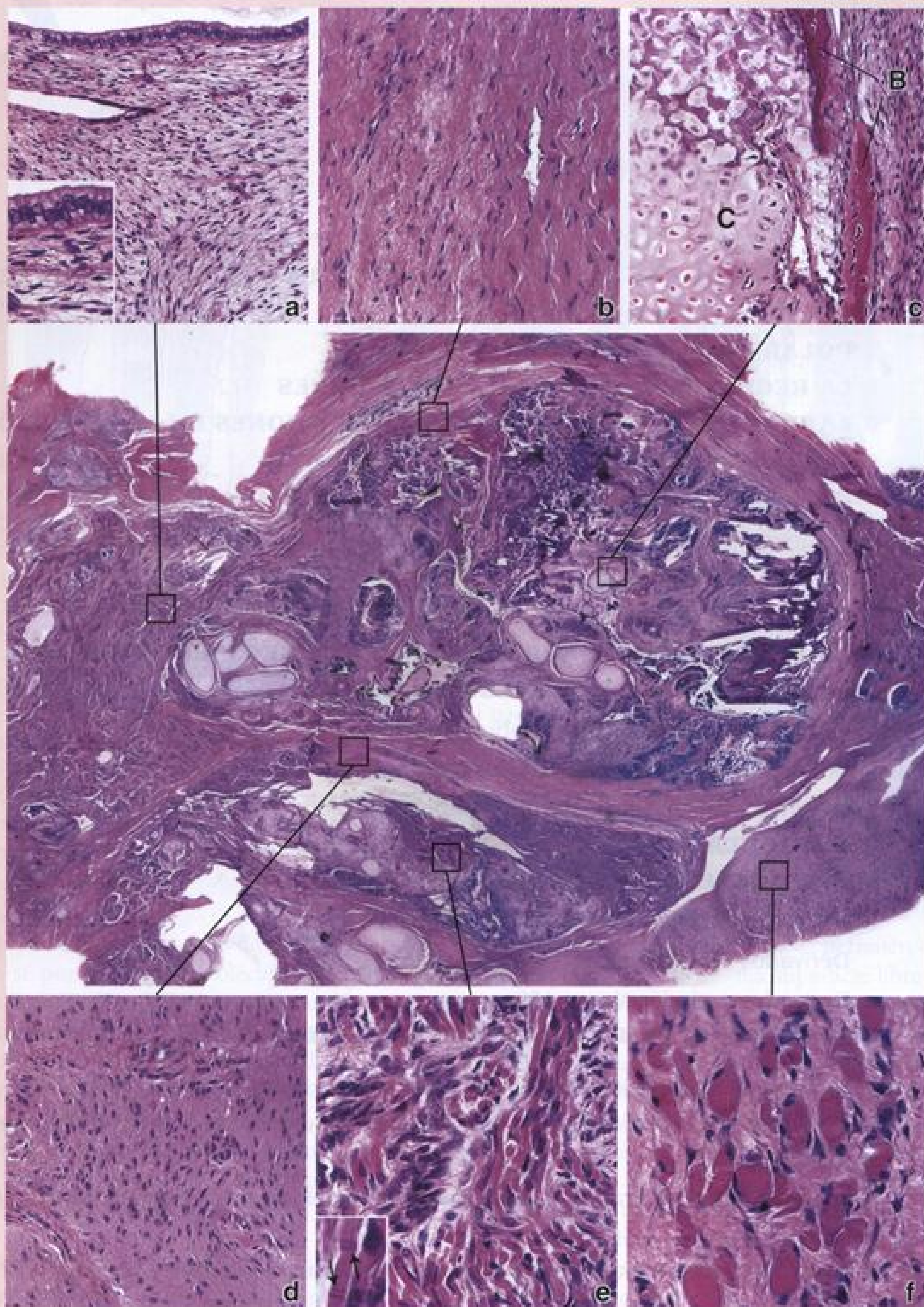


FIGURA 4.5. Teratoma ovárico. a. En el centro se presenta un corte teñido con H-E de un teratoma ovárico visto con poco aumento. Esta masa está compuesta por diversos tejidos básicos que están bien diferenciados y son fáciles de identificar con un aumento mayor. El rasgo anormal es la falta de organización de los tejidos para formar órganos funcionales. Los tejidos que se ven dentro de los recuadros aparecen con más aumento en las microfotografías *a-f*. El aumento mayor permite la identificación de algunos de los tejidos básicos que hay en este tumor. 10 ×. **a.** Epitelio simple cilíndrico que tapiza la cavidad de un quiste pequeño. 170 ×. **Detalle.** Aumento mayor del epitelio y del tejido conjuntivo subyacente. 320 ×. **b.** Tejido conjuntivo denso modelado que forma una estructura semejante a un tendón. 170 ×. **c.** Región que contiene cartílago hialino (*C*) y trabéculas óseas en formación (*B*). 170 ×. **d.** Tejido encefálico con células de la neuroglia. 170 ×. **e.** Fibras musculares cardíacas. 220 ×. **Detalle.** Aumento mayor para ver los discos intercalares (*flechas*). 320 × **f.** Fibras musculares esqueléticas en corte transversal. 220 ×.



5 Tejido epitelial

GENERALIDADES DE LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN EPITELIALES

El tejido epitelial tapiza la superficie del cuerpo, reviste las cavidades corporales y forma glándulas

El *epitelio* es un tejido avascular compuesto por células que recubren las superficies externas del cuerpo y revisten las cavidades internas cerradas (incluido el aparato cardiovascular) y los "tubos" que comunican con el exterior (aparatos digestivo, respiratorio y genitourinario). El epitelio también forma la porción secretora (parénquima) de las glándulas y sus conductos excretores. Además, hay células epiteliales especializadas que funcionan como receptores sensoriales (olfato, gusto, oído y visión).

Las células que integran los epitelios poseen tres características principales:

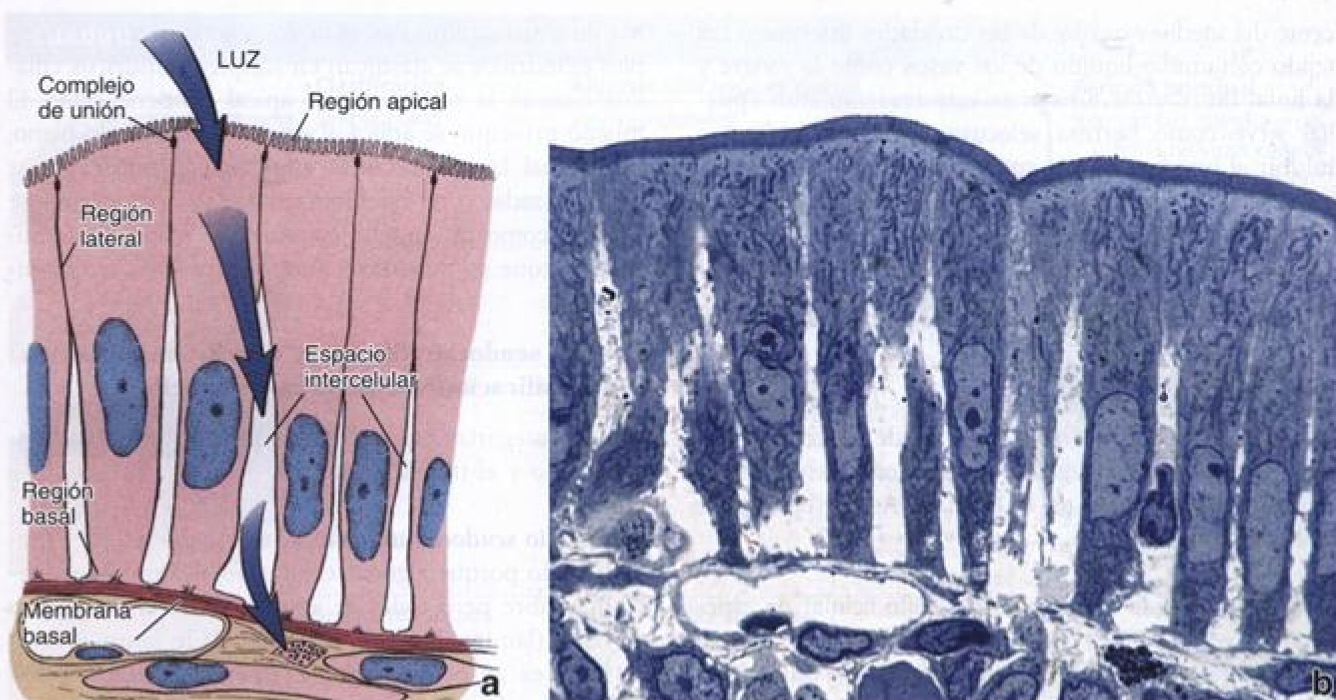


FIGURA 5.1. Diagrama de células epiteliales absortivas del intestino delgado. a. En el diagrama se indican las tres regiones de una célula epitelial típica. El complejo de unión provee adhesión entre las células contiguas y separa el espacio luminal del espacio intercelular, con lo que limita el movimiento de líquido entre la luz y el tejido conjuntivo subyacente. Durante la absorción (*flechas*) el líquido se desplaza desde la luz intestinal hacia el interior de las células, desde allí hacia el espacio intercelular a través de la membrana celular lateral y finalmente hacia el tejido conjuntivo después de haber atravesado la membrana basal. **b.** En esta microfotografía de un corte fino de una muestra de epitelio intestinal incluida en plástico y teñida con azul de toluidina se ve que las células están activamente dedicadas al transporte de líquido. Lo mismo que en el diagrama contiguo, los espacios intercelulares son prominentes, lo que refleja el paso de líquido hacia ellos antes de entrar en el tejido conjuntivo subyacente. 1 250 ×.

- Están dispuestas muy cerca unas de otras y se adhieren entre sí por medio de moléculas de adhesión célula-célula específicas, que forman ***uniones intercelulares*** especializadas (*fig. 5.1*).
- Tienen polaridad morfológica y funcional, lo que significa que las diferentes funciones se asocian con tres regiones superficiales de morfología distinta: la ***región apical,*** la ***región lateral*** y la ***región basal.*** (Las propiedades de cada región están determinadas por lípidos específicos y proteínas integrales de la membrana.)
- Su superficie basal está adherida a una ***membrana basal*** subyacente, que es una capa de material acelular, con proteínas y polisacáridos abundantes, demostrable con el microscopio óptico mediante el uso de técnicas histoquímicas (véase fig. 1.3, p. 8).

En ciertos casos las células epiteliales carecen de superficie libre

En algunos sitios las células se agrupan muy juntas unas con respecto a otras pero carecen de superficie libre. Aunque la íntima aposición de estas células y la presencia de una membrana basal permiten clasificarlas como epitelio, la falta de una superficie libre basta para que algunos autores designen *tejido epitelioide* a este conjunto celular. No obstante, en su citoplasma hay filamentos intermedios de citoqueratina, característicos de las células epiteliales. Esta disposición celular es típica de la mayoría de las glándulas endocrinas como, por ejemplo, las células intersticiales de Leydig del testículo (lámina 3, fig. 5, p. 159), las células luteínicas del ovario, los islotes de Langerhans del páncreas, el parénquima de la glándula suprarrenal y el lóbulo anterior de la hipófisis. En cambio, son verdaderas células epitelioides los macrófagos del tejido conjuntivo cuando en respuesta a ciertos tipos de lesiones e infecciones aumentan de tamaño y se acumulan muy juntos para adquirir un aspecto epitelial. Son epitelioides porque se parecen a células epiteliales, pero en realidad pertenecen al tejido conjuntivo.

Los epitelios crean una barrera selectiva entre el medio externo y el tejido conjuntivo subyacente

Los epitelios de revestimiento forman una lámina celular continua que separa el tejido conjuntivo subya-

cente del medio externo, de las cavidades internas o del tejido conjuntivo líquido de los vasos como la sangre y la linfa. Entre otras funciones este revestimiento epitelial sirve como barrera selectiva capaz de facilitar o inhibir el intercambio de sustancias específicas entre el exterior (o las cavidades corporales) y el compartimiento de tejido conjuntivo subyacente.

CLASIFICACIÓN DE LOS EPITELIOS

La clasificación tradicional de los epitelios es descriptiva y tiene su fundamento en dos factores: la cantidad de estratos celulares y la forma de las células más superficiales. Por lo tanto, la terminología es un reflejo de la estructura y no de la función. Así, el epitelio se describe como:

- *Simple*, cuando tiene un solo estrato celular de espesor.
- *Estratificado*, cuando posee dos estratos celulares o más.

Las células individuales que componen un epitelio se describen como:

- *Planas* (o escamosas), cuando el ancho y la profundidad de la célula son mucho mayores que su altura.
- *Cúbicas* (o cuboides), cuando el ancho, la altura y la profundidad son más o menos iguales.
- *Cilíndricas* (o columnares), cuando la altura de las células es apreciablemente mayor que las otras dimensiones (con frecuencia se utiliza el término ***cilíndrico bajo*** para designar epitelios cuyas células tienen una altura que apenas excede sus otras dimensiones).

De esta forma, al tener en cuenta la cantidad de los estratos celulares (epitelio simple o estratificado) y el aspecto morfológico de las células más superficiales (plano, cúbico o cilíndrico) resulta sencillo clasificar las diversas configuraciones del tejido epitelial. Las células en algunas glándulas exocrinas son más o menos ***piramidales*** y sus regiones apicales están orientadas hacia la luz. A pesar de ello se clasifican en cúbicas o cilíndricas, según su altura en relación con el ancho de la base celular.

En un epitelio estratificado la forma y la altura de las células suele variar de un estrato a otro pero *sólo la forma de las células que integran la capa más superficial sirve para la clasificación del epitelio.* Por ejemplo, el epitelio estratificado plano está compuesto por más de una capa celular y el estrato más superficial contiene células aplanadas o escamosas.

En algunos casos un tercer factor –la especialización de la región celular apical– puede añadirse a este sistema de clasificación. Por ejemplo, algunos epitelios simples cilíndricos se clasifican en simples cilíndricos ciliados cuando la región celular apical contiene cilios. El mismo principio se aplica al epitelio estratificado plano, en el cual las células más superficiales pueden estar queratinizadas o no queratinizadas. Así, la epidermis se designa como un epitelio estratificado plano queratinizado porque su superficie libre tiene células queratinizadas.

Epitelio seudoestratificado y epitelio de transición son clasificaciones especiales de epitelio

Dos categorías especiales del epitelio son el seudoestratificado y el transicional.

- *Epitelio seudoestratificado.* Este epitelio parece estratificado porque algunas células no alcanzan la superficie libre pero todas se apoyan sobre la membrana basal (lámina 2, fig. 4, p. 157). Por lo tanto, en realidad es un epitelio simple. La distribución del epitelio seudoestratificado en el organismo es limitada. Además, con frecuencia resulta difícil discernir si todas las células entran en contacto con la membrana basal. Por estas razones, la identificación del epitelio seudoestratificado suele depender del conocimiento de dónde está ubicado normalmente.
- *Epitelio de transición* (*urotelio*) es una designación aplicada al epitelio que reviste las vías urinarias y se extiende desde los cálices menores del riñón hasta el segmento proximal de la uretra. El urotelio es un epitelio estratificado con características morfológicas específicas que le permiten distenderse (lámina 3, fig. 4, p. 159). Este epitelio se describe en el capítulo 20.

Las configuraciones celulares de los diversos tipos de epitelios y su nomenclatura correcta se ilustran en el *cuadro 5.1*.

El endotelio y el mesotelio son epitelios simples planos que tapizan los vasos y las cavidades corporales, respectivamente

En ciertos sitios los epitelios reciben nombres específicos:

- *Endotelio* es el revestimiento epitelial del aparato cardiovascular.
- *Mesotelio* es el epitelio que tapiza las paredes y el contenido de las cavidades cerradas del cuerpo, o sea las cavidades abdominal, pericárdica y pleural (lámina 1, fig. 1, p. 155).

Tanto el endotelio como el mesotelio casi siempre son epitelios simples planos. Hay una excepción en las venas poscapilares de ciertos órganos linfáticos, en las que el endotelio es cúbico. Estas vénulas se conocen

CUADRO 5.1 Epitelios de revestimiento

Clasificación	Algunas ubicaciones típicas	Función principal
Simple plano	Vasos (endotelio) Cavidades corporales (mesotelio) Cápsula de Bowman (riñón) Alvéolos respiratorios (pulmón)	Intercambio, barrera en el sistema nervioso central Intercambio y lubricación Barrera Intercambio
Simple cúbico	Conductos pequeños de glándulas exocrinas Superficie del ovario (epitelio "germinativo") Túbulos renales	Absorción, conducción Barrera Absorción y secreción
Simple cilíndrico	Intestino delgado y colon Estómago (superficie y glándulas de la mucosa) Vesícula biliar	Absorción y secreción Secreción Absorción
Seudoestratificado	Tráquea y árbol bronquial Conducto deferente Conductillos eferentes del epidídimo	Secreción, conducción Absorción, conducción
Estratificado plano	Epidermis Cavidad oral y esófago Vagina	Barrera, protección
Estratificado cúbico	Conductos de glándulas sudoríparas Conductos grandes de glándulas exocrinas Unión anorrectal	Barrera, conducción
Estratificado cilíndrico	Los conductos más grandes de las glándulas exocrinas Unión anorrectal	Barrera, conducción
De transición (urotelio)	Cálices renales Uréteres Vejiga Uretra	Barrera, distensibilidad

como vénulas de endotelio alto (HEV = *high* endothelial venules). Otra excepción aparece en el bazo, en donde las células endoteliales de los sinusoides venosos tienen forma alargada y están dispuestas como las duelas de un barril.

Pueden comprobarse funciones epiteliales diversas en los diferentes órganos del cuerpo

Un epitelio dado puede tener una función o más, según la actividad de los tipos celulares que contenga:

- ***Secreción,*** como en el epitelio simple cilíndrico del estómago y de las glándulas gástricas.
- ***Absorción,*** como en el epitelio simple cilíndrico del intestino y el epitelio simple cúbico de los túbulos contorneados proximales del riñón.
- ***Transporte,*** como en el transporte de materiales o células sobre la superficie de un epitelio por el movimiento ciliar o el transporte de materiales a través de un epitelio desde el tejido conectivo o hacia él.
- ***Protección,*** como en el epitelio estratificado plano queratinizado de la piel (epidermis) y el epitelio de transición de la vejiga.
- ***Función receptora,*** para recibir y transducir estímulos externos, como en los corpúsculos gustativos de la lengua, el epitelio olfatorio de la mucosa nasal y la retina del ojo.

Es típico que los epitelios que intervienen en la secreción o la absorción sean simples o, en unos pocos casos, seudoestratificados. La altura de las células con frecuencia es un reflejo del grado de actividad secretora o absortiva. Los epitelios simples planos son compatibles con un alto índice de transporte transepitelial. La estratificación del epitelio suele correlacionarse con impermeabilidad transepitelial. Por último, en algunos epitelios seudoestratificados las células basales son las precursoras (stem cells) que dan origen a las células maduras funcionales del epitelio, con lo que se equilibra el recambio celular.

POLARIDAD CELULAR

Las células epiteliales exhiben una ***polaridad*** bien definida. Tienen una ***región apical,*** una ***región lateral*** y una ***región basal.*** Con cada superficie celular se asocian características bioquímicas específicas. Estas características y la disposición geométrica de las células en el epitelio determinan la polaridad funcional de las tres regiones celulares.

La región apical siempre está orientada hacia la superficie externa o la luz de una cavidad. La región lateral está en contacto con las células contiguas y se caracteriza por tener adhesiones especializadas. La región basal se apoya sobre la membrana basal y fija la célula al tejido conjuntivo subyacente.

LA REGIÓN APICAL Y SUS MODIFICACIONES

En muchas células epiteliales la región apical tiene modificaciones estructurales especiales en su superficie para poder desempeñar funciones específicas. Además, la región apical puede contener enzimas (p. ej., hidrolasas), canales iónicos y proteínas transportadoras (p. ej., transportador de glucosa) de carácter específico. Las modificaciones estructurales de la superficie son:

- *Microvellosidades,* prolongaciones citoplasmáticas que se extienden desde la superficie celular.
- *Estereocilios* (*estereovellosidades*), microvellosidades de una gran longitud.
- *Cilios,* prolongaciones citoplasmáticas móviles.

Las microvellosidades son prolongaciones citoplasmáticas digitiformes en la superficie apical de la mayoría de las células epiteliales

Como se comprueba con el microscopio electrónico (ME), las microvellosidades tienen un aspecto muy variable. En algunos tipos celulares las microvellosidades son proyecciones cortas e irregulares que parecen brotes de la superficie. En otros, son prolongaciones altas, uniformes y muy juntas que aumentan mucho la extensión de la superficie celular libre. En general la cantidad y la forma de las microvellosidades de un tipo celular dado se correlacionan con su capacidad absortiva. Así, las células que principalmente transportan líquidos y absorben metabolitos poseen muchas microvellosidades altas muy juntas. Las células en las que el transporte transepitelial es menos activo tienen microvellosidades más pequeñas y de forma más irregular.

En los epitelios que transportan líquidos (p. ej., el del intestino y el de los túbulos renales), con el microscopio óptico es fácil ver un borde distintivo de estriaciones verticales en la superficie apical de la célula que corresponde a las microvellosidades dispuestas en forma paralela y muy juntas. En las células absortivas intestinales esta estructura originalmente se denominó ***chapa estriada;*** en las células de los túbulos renales se llama ***ribete en cepillo.*** Cuando no se comprueban modificaciones evidentes de la superficie con el microscopio óptico las microvellosidades, si las hay, suelen ser cortas y poco abundantes y es por eso que pueden pasar inadvertidas en la microscopia óptica.

Las variaciones de las microvellosidades en los diversos tipos de epitelios se ilustran en la *figura 5.2.* Las microvellosidades del epitelio intestinal (chapa estriada) son las mejor organizadas y su aspecto es aun más uniforme que el de las que forman el ribete en cepillo de las células renales. También contienen un conspicuo centro de filamentos de actina (microfilamentos). Los filamentos de actina están anclados a la ***villina*** ubicada en la punta de la microvellosidad y se

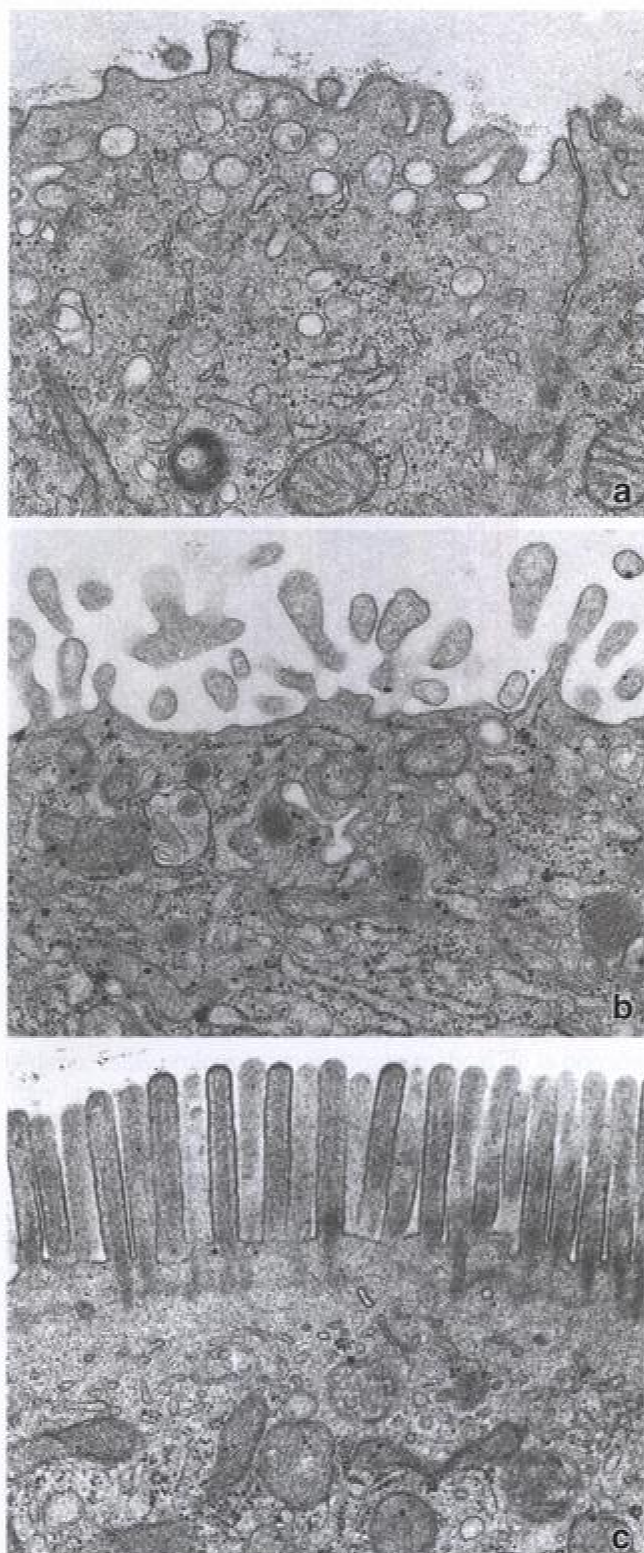


FIGURA 5.2. Microfotografías electrónicas que ilustran las variaciones de las microvellosidades en distintos tipos celulares. a. Célula epitelial de una glándula endometrial: microvellosidades pequeñas. **b.** Sincitiotrofoblasto de la placenta: microvellosidades irregulares y ramificadas. **c.** Célula absortiva intestinal: muchas microvellosidades uniformes y de distribución regular. Todas las fotos 20 000 ×.

extienden desde allí hasta el citoplasma celular apical, en donde interaccionan con una red horizontal de filamentos de actina, el ***velo terminal***, que yace justo por debajo de la base de las microvellosidades (*fig. 5.3a*). Los filamentos de actina dentro de la microvellosidad tienen enlaces cruzados con intervalos de 10 nm establecidos por la ***fascina*** y la ***fimbrina***, proteínas formadoras de fascículos de actina. Estos enlaces cruzados proveen sostén y rigidez a las microvellosidades. Además, el centro de filamentos de actina está asociado con la ***miosina I***, una molécula que fija estos filamentos a la membrana plasmática de la microvellosidad. La adición de villina a las células epiteliales que proliferan en cultivos induce la formación de microvellosidades en la superficie apical libre.

El velo terminal está compuesto por filamentos de actina estabilizados por ***espectrina***, que también sirve para fijar esa estructura a la membrana celular apical (*fig. 5.3b*). La presencia de ***miosina II*** y ***tropomiosina*** en el velo terminal explica su capacidad contráctil, que podría tener el efecto de disminuir el diámetro de la región apical de la célula para que las microvellosidades, cuyos centros rígidos de actina están anclados en el velo terminal, se separen y con eso aumenten el espacio intermicrovelloso.

Los estereocilios son microvellosidades inmóviles de una longitud extraordinaria

Los estereocilios no están muy difundidos entre los epitelios. En realidad se limitan al epidídimo y al segmento proximal del conducto deferente del aparato genital masculino y a las células sensoriales (ciliadas) del oído. Se comentan en esta sección porque esta modificación infrecuente de la superficie apical tradicionalmente se trata como una entidad estructural separada.

Los estereocilios de las vías espermáticas son prolongaciones muy largas que se extienden desde la superficie apical de la célula y facilitan la absorción. Entre sus características singulares se encuentran una protrusión celular apical en la que se originan y porciones pedunculares gruesas que están interconectadas por puentes citoplasmáticos. Como la microscopia electrónica permite comprobar que su estructura interna consiste en microvellosidades de una longitud poco común, hoy algunos histólogos usan el término ***estereovellosidades*** (*fig. 5.4a*). Vistas con el microscopio óptico estas prolongaciones a menudo se parecen a las cerdas de una brocha, dada la manera en que se reúnen en haces puntiagudos.

Los estereocilios están sostenidos por fascículos internos de filamentos de actina que están vinculados por fimbrina lo mismo que las microvellosidades, pero a diferencia de las microvellosidades, una molécula asociada con la membrana plasmática, la ***erzina***, fija los filamentos a la membrana de los estereocilios. Los pe-



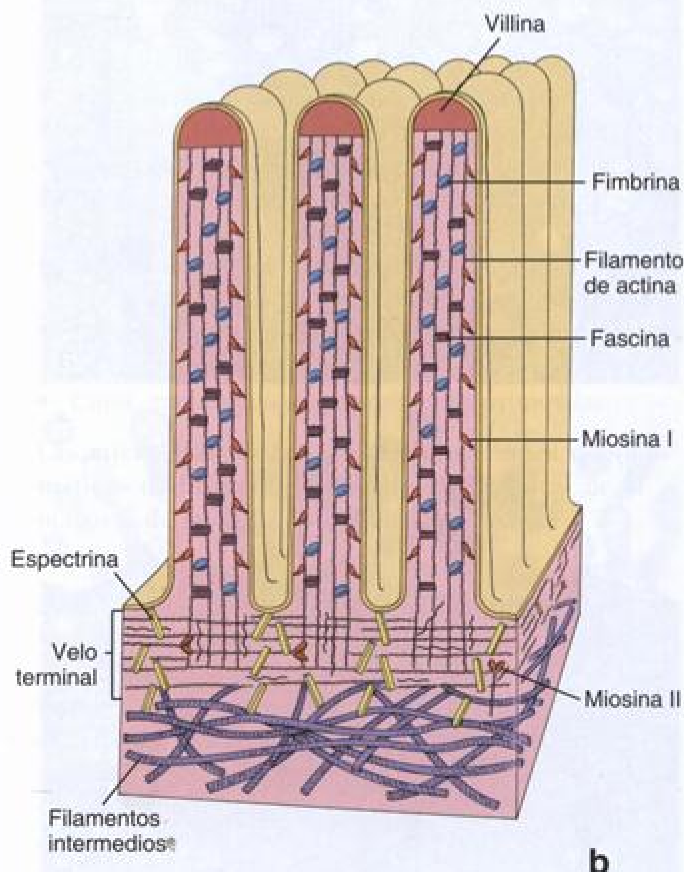


FIGURA 5.3. Estructura molecular de las microvellosidades. a. Aumento mayor de las microvellosidades de la figura 5.2c. Obsérvese la presencia en las microvellosidades de filamentos de actina (*flechas*) que se extienden hacia el citoplasma apical. 80 000 ×. **b.** Representación esquemática de la estructura molecular de las microvellosidades y de la ubicación de las proteínas específicas que hacen que los filamentos de actina se organicen en fascículos. Nótese la distribución de la miosina I dentro de las microvellosidades y de la miosina II en el velo terminal. Las moléculas de espectrina estabilizan los filamentos de actina dentro del velo terminal y los fijan en la membrana plasmática apical.

dúnculos de los estereocilios y las protrusiones celulares apicales contienen la proteína formadora de puentes cruzados ***α-actinina*** (*fig. 5.4b*). Una diferencia llamativa entre las microvellosidades y los estereocilios, además del tamaño y el contenido de erzina, es la falta de villina en las puntas de los estereocilios.

Los estereocilios del epitelio sensorial del oído son de un diámetro uniforme y poseen una estructura interna similar a la de los estereocilios de las vías espermáticas. Sin embargo, no tienen erzina ni α-actinina. Estos estereocilios funcionan como receptores sensoriales en lugar de hacerlo como estructuras de absorción.

En general, los cilios son estructuras citoplasmáticas móviles capaces de mover líquido y partículas sobre las superficies epiteliales

Los cilios poseen una estructura interna que les permite el movimiento. En la mayoría de los epitelios ciliados, como los de la tráquea, los bronquios y las trompas uterinas, las células pueden tener hasta varios centenares de cilios dispuestos en hileras ordenadas. En el árbol traqueobronquial los cilios barren moco y partículas atrapadas hacia la orofaringe, en donde son deglutidos con la saliva y eliminados del organismo. En las trompas uterinas los cilios ayudan a transportar óvulos y líquido hacia el útero.

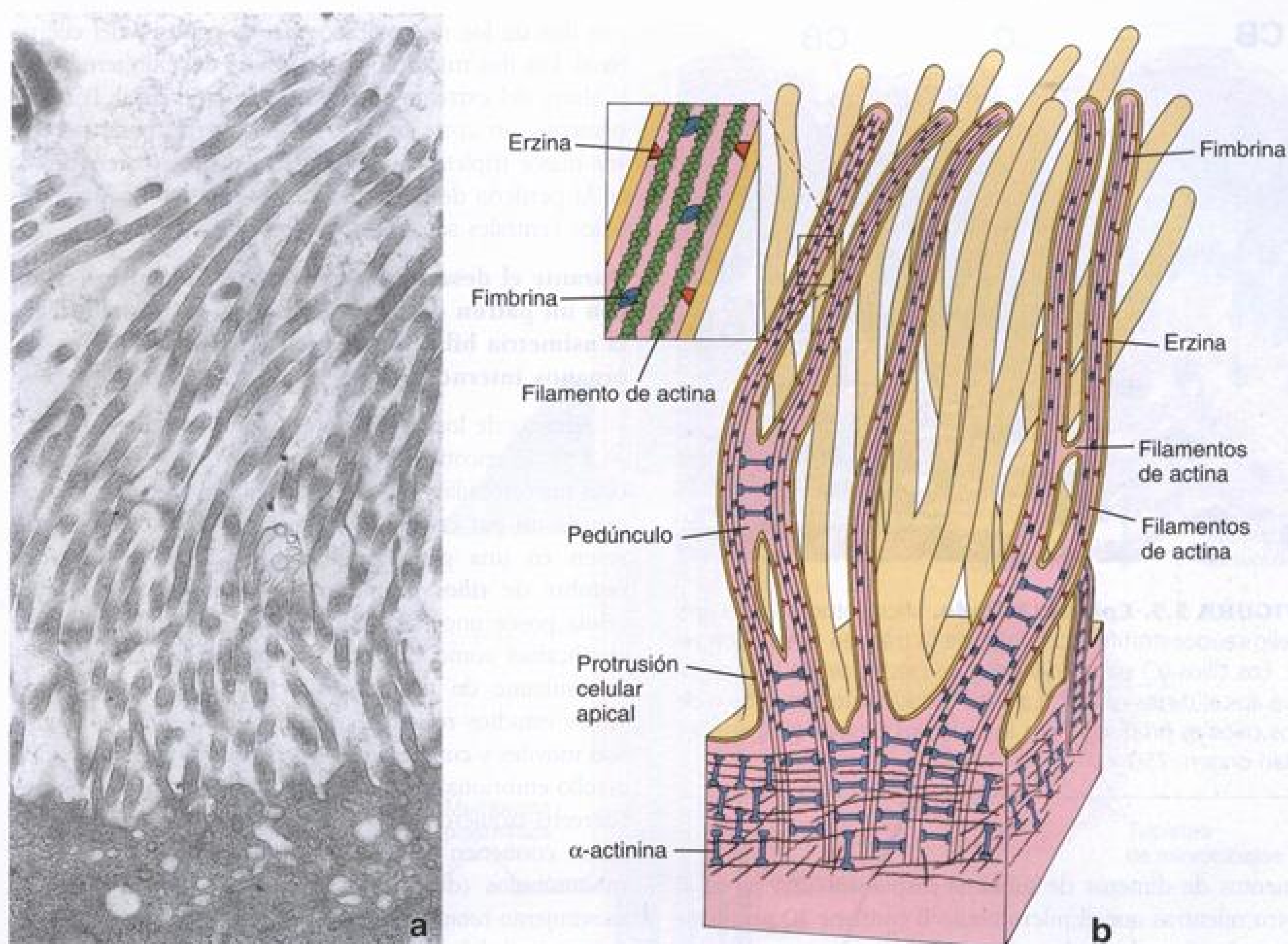


FIGURA 5.4. Estructura molecular de los estereocilios. a. Microfotografía electrónica de estereocilios del epidídimo. Estas prolongaciones citoplasmáticas de la porción apical de las células se parecen a las microvellosidades pero son muy largas. 20 000 ×. **b.** Representación esquemática de la estructura molecular de los estereocilios. Surgen de las protrusiones celulares apicales y poseen pedículos gruesos que se interconectan a través de puentes citoplasmáticos. Obsérvese la distribución de los filamentos de actina en el centro del estereocilio y de las proteínas asociadas con la actina: fimbrina y erzina en la porción alargada (*detalle con más aumento*) y α–actinina en el velo terminal y la protrusión celular apical.

En algunos epitelios puede haber un solo cilio por célula, por ejemplo, las células epiteliales de la red testicular de Haller (*rete testis*) en el aparato genital masculino y las células ciliadas vestibulares del oído. En estos casos se cree que el cilio único tiene una función sensorial.

Los cilios le dan un aspecto de "corte de cabello militar" a la superficie epitelial

Con el microscopio óptico los cilios se ven como "pelitos" cortos y delgados, de alrededor de 0,25 μm de diámetro y 2 a 10 μm de longitud, que surgen de la superficie libre de la célula (*fig. 5.5*). En la base de los cilios suele verse una fina banda de tinción oscura que se extiende desde un borde celular hasta el otro. Esta banda oscura representa las estructuras conocidas como ***cuerpos basales***. Estas estructuras captan el colorante y aparecen como una banda continua cuando se observan con el microscopio óptico. En cambio, si se usa el ME el cuerpo basal de cada cilio aparece como una estructura individual bien definida.

La mayoría de los cilios poseen un centro organizado de microtúbulos dispuestos en un patrón 9 + 2

La microscopia electrónica de un cilio en corte longitudinal permite ver un centro de microtúbulos (*fig. 5.6a*). El corte transversal muestra una configuración característica de nueve pares o dobletes de microtúbulos dispuestos en círculo alrededor de dos microtúbulos centrales (*fig. 5-6b*).

Los microtúbulos que componen cada doblete están construidos de manera tal que la pared de uno de los microtúbulos, el llamado ***microtúbulo B***, en realidad es incompleta; este microtúbulo comparte una parte de la pared del otro microtúbulo del doblete, el ***microtúbulo A***. El microtúbulo A está compuesto por 13 protofila-

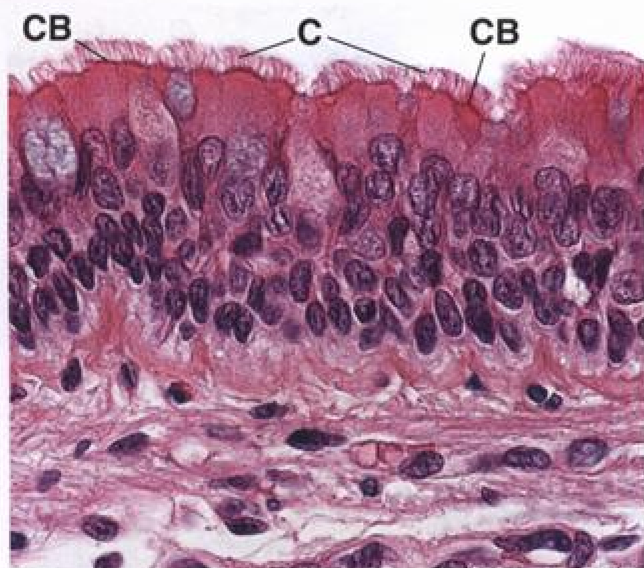


FIGURA 5.5. Epitelio ciliado. Microfotografía del epitelio seudoestratificado ciliado de la tráquea teñido con H-E. Los cilios (*C*) parecen pelos que crecen desde la superficie apical de las células. La línea oscura justo por debajo de los cilios es producida por los cuerpos basales (*CB*) que les dan origen. 750 ×.

mentos de dímeros de tubulina dispuestos uno junto al otro mientras que el microtúbulo B contiene 10 protofilamentos. Cuando se los observa en un corte transversal con alta resolución cada doblete exhibe un par de "brazos" que contienen ***dineína ciliar***, una proteína motora asociada con los microtúbulos. Esta proteína motora utiliza la energía de la hidrólisis de la adenosina trifosfato (ATP) para moverse a lo largo de la superficie del microtúbulo contiguo (véase fig. 5.6b). Los brazos de dineína aparecen con intervalos de 24 nm en toda la longitud del microtúbulo A y se extienden para formar puentes cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. Un componente elástico pasivo formado por ***nexina*** vincula en forma permanente el microtúbulo A con el microtúbulo B del doblete contiguo a intervalos de 86 nm. Los dos microtúbulos centrales están separados entre sí pero se encuentran encerrados parcialmente por una vaina proteica central con intervalos de 14 nm a lo largo de todo el cilio. Desde cada uno de los dobletes periféricos se extienden enlaces radiales hacia los dos microtúbulos centrales con intervalos de 29 nm. Las proteínas que forman los enlaces radiales y las conexiones de nexina entre los dobletes periféricos posibilitan las oscilaciones de gran amplitud que describe el cilio.

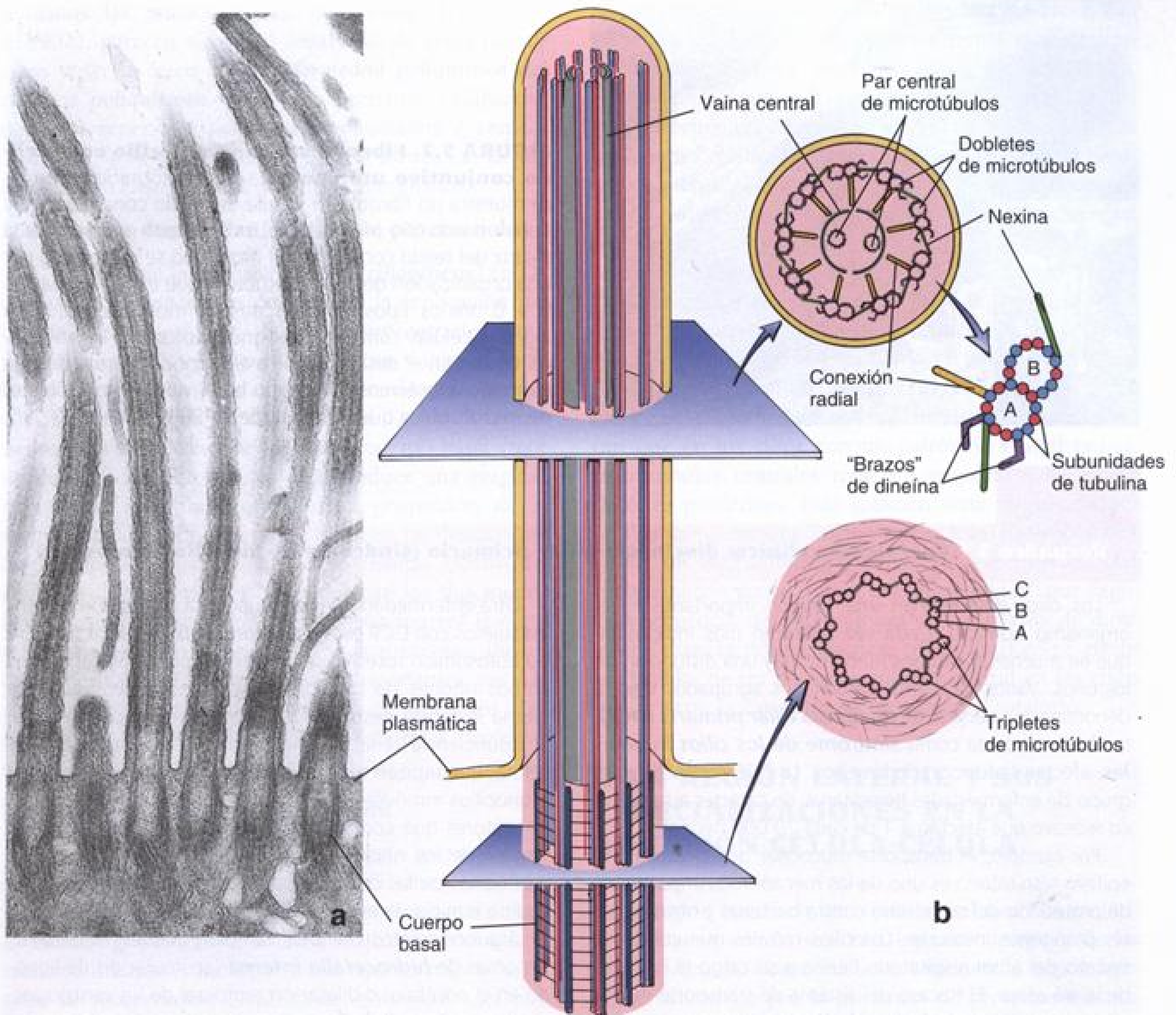
La organización microtubular 9 + 2 se mantiene desde la punta del cilio hasta su base, en donde los dobletes periféricos se unen al cuerpo basal. El cuerpo basal es un centríolo modificado que consiste en nueve tripletes de microtúbulos cortos organizados en un anillo. Cada uno de los microtúbulos de los dobletes del cilio es continuo con dos de los microtúbulos de los tripletes del cuerpo basal. Los dos microtúbulos centrales del cilio terminan a la altura del extremo superior del cuerpo basal. Por consiguiente, un corte transversal del cuerpo basal permite ver nueve tripletes microtubulares dispuestos en círculo en la periferia de la estructura pero no los dos microtúbulos centrales separados que hay en el cilio.

Durante el desarrollo embrionario inicial los cilios con un patrón de microtúbulos 9 + 0 establecen la asimetría bilateral (derecha-izquierda) de los órganos internos

Además de los cilios con el patrón de microtúbulos 9 + 2 se ha encontrado otro tipo ciliar con una organización microtubular 9 + 0. Los cilios con este patrón carecen de un par central de microtúbulos. Estos cilios aparecen en una gran variedad de células y reciben el nombre de ***cilios primarios*** o ***monocilios*** porque cada célula posee uno solo (*fig. 5.7*). Antes los monocilios se clasificaban como vestigios no funcionales de cilios 9 + 2 resultante de un desarrollo anómalo. Sin embargo, varios estudios recientes indican que algunos monocilios son móviles y cumplen una función importante en el desarrollo embrionario inicial al generar la asimetría bilateral (derecha-izquierda) de los órganos internos. Estos monocilios contienen proteínas motoras asociadas con los microtúbulos (dineínas) y son capaces de realizar un movimiento rotatorio. Durante la gastrulación en la superficie ventral del disco embrionario bilaminar se ha observado una rotación de los monocilios en el sentido de las agujas del reloj. El movimiento de los monocilios en la región conocida como nodo o nódulo primario genera un flujo hacia la izquierda o "flujo nodal". Este flujo es detectado por receptores sensitivos en el lado izquierdo del cuerpo; luego esos receptores inician mecanismos de señalización que difieren de los del lado derecho del embrión. Cuando los cilios nodales son inmóviles o faltan el flujo nodal no se produce, lo que conduce a una ubicación aleatoria de los órganos internos del cuerpo. Por lo tanto, la discinesia ciliar primaria (síndrome de los cilios inmóviles) con frecuencia genera un ***situs inversus***, un trastorno en el cual el corazón y las vísceras abdominales adoptan una posición invertida con respecto a la normal.

Ciertos monocilios con un patrón de microtúbulos 9 + 0 funcionan como mecanorreceptores que perciben el flujo de líquido en los riñones en desarrollo

También hay monocilios en el glomérulo y las células de los túbulos renales. A diferencia de lo que ocurre con los del nódulo primario, estos cilios son inmóviles. Los monocilios renales funcionan como ***mecanorreceptores***; el flujo de líquido a través del corpúsculo y los túbulos renales causa su flexión, lo que inicia la entrada de calcio en la célula. En los seres



c

FIGURA 5.6. Estructura molecular de los cilios. a. Microfotografía electrónica de cilios de la mucosa de la trompa uterina, cortados longitudinalmente. Las estructuras internas visibles en los cilios son microtúbulos. Los cuerpos basales, en su mayor parte, parecen "vacíos" a causa de la falta del par central de microtúbulos en esta parte del cilio. Uno de los cuerpos basales (*el segundo desde la izquierda*) ha sido seccionado casi tangencialmente a través de los tripletes microtubulares periféricos. 20 000 ×. **b.** Representación esquemática de un cilio que ilustra su corte transversal (*plano superior*) con el par de microtúbulos centrales y los nueve dobletes microtubulares periféricos que los rodean. Los brazos de dineína se extienden desde el microtúbulo A y establecen enlaces cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. **Detalle.** Compárese el esquema con el corte transversal en la microfotografía electrónica (**c**) e identifíquense las estructuras correspondientes. 180 000 ×. La estructura molecular del doblete de microtúbulos se ilustra junto al corte transversal. Obsérvese que el microtúbulo A del doblete está compuesto por 13 protofilamentos (de dímeros de tubulina) dispuestos uno junto al otro (unión laterolateral) mientras que el microtúbulo B contiene sólo 10 protofilamentos y comparte las unidades restantes con el microtúbulo A. En el corte transversal del cuerpo basal (*plano inferior*) se ve la organización de 9 tripletes microtubulares periféricos que forman un anillo. Cada doblete microtubular del cilio es una extensión de los dos microtúbulos internos del triplete correspondiente.



FIGURA 5.7. Fibroblasto con monocilio en el tejido conjuntivo uterino. Esta microfotografía electrónica muestra un fibroblasto (célula del tejido conjuntivo) que tiene un solo cilio (monocilio). La célula está rodeada por la matriz del tejido conjuntivo. El monocilio se caracteriza por una organización de los microtúbulos que exhibe un patrón 9 + 0. Varios tipos celulares poseen monocilios, que en algunas células cumplen funciones motoras o sensoriales. 45 000 ×. En el detalle aparece el monocilio visto con más aumento. Obsérvense el cuerpo basal visible y los dobletes de microtúbulos que emergen de él. 90 000 ×.

Recuadro 5.1 Correlación clínica: discinesia ciliar primaria (síndrome de los cilios inmóviles)

Los cilios desempeñan una función importante en el organismo humano. Cada vez aparecen más indicios de que en muchos trastornos humanos hay una disfunción de los cilios. Varios trastornos hereditarios agrupados bajo la denominación general de ***discinesia ciliar primaria (DCP)***, también conocida como ***síndrome de los cilios inmóviles***, afectan la función de los cilios. La DCP consiste en un grupo de enfermedades hereditarias de carácter autonómico recesivo que afectan a 1 de cada 20 000 neonatos.

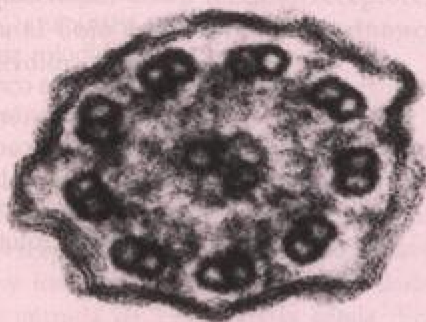
Por ejemplo, el transporte mucociliar que ocurre en el epitelio respiratorio es uno de los mecanismos importantes de protección del organismo contra bacterias y otros agentes patógenos invasores. Los cilios móviles que cubren el epitelio del árbol respiratorio tienen a su cargo la limpieza de la vía aérea. El fracaso del sistema de transporte mucociliar ocurre en el ***síndrome de Kartagener***, que se debe a una anomalía estructural que comprende la falta de brazos de dineína (véase la microfotografía electrónica de la derecha). El ***síndrome de Young***, que se caracteriza por una malformación de los enlaces radiales y de los brazos de dineína, también afecta la función ciliar en las vías respiratorias. Los síntomas más prominentes de la DCP son dificultad respiratoria crónica (por bronquitis y sinusitis), otitis media (inflamación de la cavidad del oído medio), tos persistente y asma. Los trastornos respiratorios son causados por la carencia total o la grave alteración del movimiento ciliar que da como resultado la falta o la disminución del transporte mucociliar en el árbol traqueobronquial.

El flagelo del espermatozoide, los cilios de los conductillos eferentes testiculares y los cilios del aparato genital femenino tienen el mismo patrón de organización (9 + 2) que los cilios de las vías respiratorias. Por lo tanto, los varones con DCP son estériles a causa de la inmovilidad de los flagelos. En cambio, algunas mujeres que padecen el síndrome pueden ser fértiles. En ellas el movimiento ciliar, a pesar de sus alteraciones, sería suficiente como para permitir el transporte del óvulo a lo largo de la trompa uterina.

Otra enfermedad que se diagnostica con frecuencia en los sujetos con DCP es el ***riñón poliquístico***. Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por la presencia en ambos riñones de múltiples quistes expansivos que en última instancia destruyen la corteza renal y conducen a la insuficiencia renal. Como se mencionó antes, en las células que tapizan todos los segmentos de la nefrona hay monocilios inmóviles (9 + 0), que actúan como mecanorreceptores que contienen canales de Ca^{2+}. El desarrollo normal de los riñones depende de la capacidad de los monocilios de las células renales para detectar el flujo de líquido e iniciar la entrada del Ca^{2+}.

Algunos sujetos con DCP también pueden desarrollar síntomas de ***hidrocefalia interna*** (acumulación de líquido en el encéfalo) o dilatación temporal de los ventrículos cerebrales. Las células ependimarias que tapizan los espacios llenos de líquido cefalorraquídeo en el encéfalo poseen cilios móviles con un patrón de microtúbulos 9 + 2. Estos cilios serían importantes para la circulación del líquido cefalorraquídeo a través de los espacios estrechos que hay entre los ventrículos cerebrales.

En las personas con síndromes clínicos compatibles con DCP el diagnóstico de certeza de DCP puede establecerse mediante la microscopia electrónica. (La microfotografía electrónica es gentileza de Patrice Abell-Aleff. 180 000 ×.)



humanos las mutaciones en dos genes, *ADPKD1* y *ADPKD2*, parecen afectar el desarrollo de estos monocilios y ser la causa de la ***enfermedad poliquística del riñón*** o ***poliquistosis renal***. Las proteínas codificadas por estos genes, poliquistina-1 y poliquistina-2, respectivamente, son indispensables para la formación de los canales de calcio asociados con los monocilios.

Los cilios se desarrollan a partir de procentríolos

El proceso de la formación ciliar (***ciliogénesis***) en las células en diferenciación comprende la replicación del centríolo para originar múltiples ***procentríolos,*** uno para cada cilio. Los procentríolos crecen y migran hacia la superficie apical de la célula, en donde cada uno de ellos se convierte en un cuerpo basal. Desde cada uno de los nueve tripletes que forman el cuerpo basal crece un doblete de microtúbulos que produce una evaginación de la membrana apical. Esta proyección de la membrana contendrá los nueve dobletes periféricos que hay en un cilio maduro. Al mismo tiempo, dentro del anillo de dobletes periféricos se forman los dos microtúbulos centrales separados, con lo que aparece la organización 9 + 2 característica. Varias proteínas, incluidas kinesis 2A/B y polaris, son importantes para la ciliogénesis y la ubicación correcta de los cilios. Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas causan falta de cilios o disfunción ciliar.

Los cilios baten en forma sincrónica

Los cilios con un patrón 9 + 2 realizan un movimiento ondulante sincrónico y uniforme. El cilio permanece rígido mientras realiza un movimiento anterógrado rápido llamado ***golpe efectivo;*** se torna flexible y se dobla lateralmente durante el movimiento de retorno más lento, el ***golpe de recuperación.*** El plano de movimiento del cilio es perpendicular a una línea que une el par de microtúbulos centrales. Los cilios de hileras sucesivas comienzan a batir de manera que cada fila está apenas más avanzada en su ciclo que la hilera siguiente y así se crea una onda que barre a todo lo ancho y largo del epitelio. Este ***ritmo metacrónico*** es capaz de desplazar moco sobre las superficies epiteliales o de facilitar el flujo de líquidos y otras sustancias a través de órganos tubulares o conductos. Los cilios con un patrón 9 + 0 realizan un movimiento de rotación en sentido antihorario, vistos desde arriba. En consecuencia, la trayectoria de un cilio con un patrón 9 + 0 es semejante a un cono mientras que la de un cilio 9 + 2 se parece a un hemicono.

La actividad ciliar tiene su fundamento en el movimiento de un doblete de microtúbulos en relación con los otros. El movimiento ciliar es iniciado por los brazos de dineína (véase fig. 5.6b). La dineína ciliar ubicada en los brazos del microtúbulo A forma puentes (enlaces) cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. La hidrólisis del ATP produce un movimiento de deslizamiento del puente a lo largo del microtúbulo B. Las moléculas de dineína producen una fuerza de cizallamiento continua durante este deslizamiento interdobletes dirigido hacia la punta del cilio. Como consecuencia de esta fase ATP-dependiente del golpe efectivo, el cilio se dobla. Al mismo tiempo, las conexiones elásticas pasivas dadas por la proteína nexina y los enlaces radiales acumulan la energía necesaria para devolver el cilio a su posición recta y producir así el golpe de recuperación.

Sin embargo, si todos los brazos de dineína a todo lo largo de los microtúbulos A en los nueve dobletes intentaran formar puentes cruzados temporales al mismo tiempo, no se produciría el golpe efectivo del cilio. En consecuencia, se necesita la regulación de la fuerza de cizallamiento activa. Los datos actuales indican que en los cilios con un patrón 9 + 2 el par de microtúbulos centrales rota con respecto a los nueve dobletes periféricos. Esta rotación sería impulsada por otra proteína motora, la cinesina, que está asociada con el par de microtúbulos centrales. El par microtubular central puede actuar como un "distribuidor" que regula la secuencia de interacciones de los brazos de dineína de manera progresiva para producir el golpe efectivo. La falta de un par microtubular central en los cilios 9 + 0 sería la causa de su movimiento rotatorio.

LA REGIÓN LATERAL Y SUS ESPECIALIZACIONES EN LA ADHESIÓN CÉLULA-CÉLULA

La región lateral de las células epiteliales está en íntimo contacto con la regiones laterales opuestas de las células vecinas. Como las otras regiones, la región lateral se caracteriza por la presencia de proteínas exclusivas, en este caso las ***moléculas de adhesión celular*** (*CAM*) que son parte de las especializaciones de unión. La composición molecular de los lípidos y proteínas que forman la membrana celular lateral es muy diferente de la composición de los que forman la membrana celular apical. Además, en algunos epitelios la membrana celular lateral forma pliegues y prolongaciones, invaginaciones y evaginaciones que crean márgenes interdigitados y entrelazados entre las células vecinas.

Las barras terminales visibles con el microscopio óptico corresponden a sitios de adhesión entre células epiteliales

Antes del advenimiento de la microscopia electrónica la íntima aposición de las células epiteliales se atribuía a la presencia de una sustancia adhesiva viscosa llamada "cemento intercelular". Este "cemento" se tiñe con intensidad en el margen apicolateral de la mayoría de las células epiteliales cúbicas y cilíndricas. Al observarlo en un plano perpendicular al de la superficie epitelial el material teñido se presenta con el aspecto de un

punto, pero cuando el plano de corte es paralelo a esa superficie y la incluye, esta sustancia se ve como una barra o línea densa entre las dos células adosadas (*fig. 5.8*). Las barras, en efecto, forman una estructura (o banda) poligonal alrededor de cada célula.

Por estar ubicado en la porción apical o terminal de la célula y tener una configuración en barra el material teñido visible con el microscopio óptico recibió el nombre de ***barra terminal.*** Hoy se sabe que no existe un cemento intercelular como tal. Sin embargo, la barra terminal, es un complejo estructural de importancia. Con el microscopio electrónico se ha comprobado que consiste en un sitio especializado de unión entre células epiteliales (*fig. 5.9a*). También representa una barrera al paso (difusión) de sustancias a través del epitelio. Los componentes estructurales específicos que forman el dispositivo de barrera y de adhesión pueden verse con facilidad en la microscopia electrónica y reciben la denominación colectiva de ***complejo de unión*** (véase el cuadro 5.3, p. 133). Estos complejos tienen a su cargo la unión de las células individuales y están compuestos por tres tipos de uniones (*fig. 5.9b*):

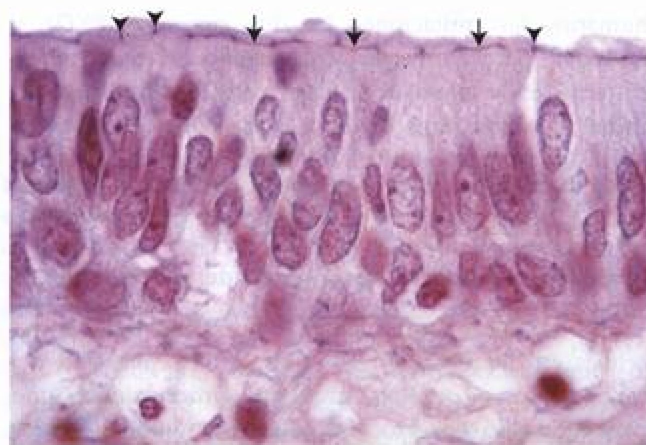


FIGURA 5.8. Barras terminales en el epitelio seudoestratificado. Microfotografía de una muestra teñida con H-E en la que pueden verse barras terminales en un epitelio seudoestratificado. Donde se la ha seccionado transversalmente la barra aparece como un punto (*puntas de flecha*). Cuando es paralela a la superficie de sección y discurre longitudinalmente en el espesor del corte se la ve como una línea o una barra (*flechas*). 550 ×.

ZO
ZA
MA
a

REGIÓN APICAL
Zonula occludens
Zonula adherens
Nexos
REGIÓN LATERAL
REGIÓN BASAL
b
Lámina basal
Adhesiones focales
Hemidesmosomas
Maculae adherentes (desmosomas)

FIGURA 5.9. Complejo de unión. a. Microfotografía electrónica de la porción apical de dos células epiteliales contiguas de la mucosa gástrica que permite ver el complejo de unión consistente en la zonula occludens (*ZO*), la zonula adherens (*ZA*) y la macula adherens (*MA*). 30 000 ×. **b.** Diagrama de la distribución de las especializaciones de la membrana en las tres regiones celulares de las células epiteliales cilíndricas. La región apical con sus microvellosidades se ha levantado para ilustrar mejor la distribución espacial de los complejos de unión en la célula.

- *Uniones ocluyentes,* que como consecuencia de su naturaleza impermeable permiten que los epitelios actúen como una barrera. También llamadas ***uniones estrechas,*** las uniones ocluyentes forman la ***barrera primaria a la difusión intercelular*** entre células contiguas; al limitar el movimiento del agua y otras moléculas a través del espacio intercelular mantienen la separación fisicoquímica de los compartimientos hísticos. Dado que están ubicadas en el punto más apical entre células epiteliales contiguas, las uniones ocluyentes impiden la migración de lípidos y proteínas especializadas de la membrana entre las superficies apical y lateral, con lo que se mantiene la integridad de estas dos regiones. Además, las uniones ocluyentes atraen moléculas de señalización diversas hacia la superficie celular y las vinculan con los filamentos de actina del citoesqueleto.
- *Uniones adherentes,* que proveen estabilidad mecánica a las células epiteliales mediante la vinculación del citoesqueleto de una célula con el citoesqueleto de la célula contigua. Estas uniones son importantes para crear y mantener la unidad estructural del epitelio. Las uniones adherentes interaccionan con la actina y con los filamentos intermedios y pueden encontrarse no sólo en la superficie celular lateral sino también en la región basal de la célula epitelial. Mediante su capacidad de transducción de señales las uniones adherentes también cumplen funciones importantes en el reconocimiento célula-célula, en la morfogénesis y en la diferenciación.
- *Uniones comunicantes,* que permiten la comunicación directa entre células contiguas mediante la difusión de moléculas pequeñas (< 1 200 Da), por ejemplo, iones, aminoácidos, segundos mensajeros y metabolitos. Este tipo de comunicación entre las células permite la actividad celular coordinada que es importante para mantener la homeostasis de los órganos.

Uniones ocluyentes

La ***zonula occludens*** (pl., ***zonulae occludentes***) es el componente más apical del complejo de unión entre células epiteliales.

La zonula occludens se crea por el sellado de membranas plasmáticas contiguas

El examen de la zonula occludens o unión estrecha (o hermética) con el microscopio electrónico de transmisión (MET) permite ver una región angosta en la que las membranas plasmáticas de células contiguas entran en íntimo contacto para sellar el espacio intercelular (*fig. 5-10a*). Con alta resolución se comprueba que la

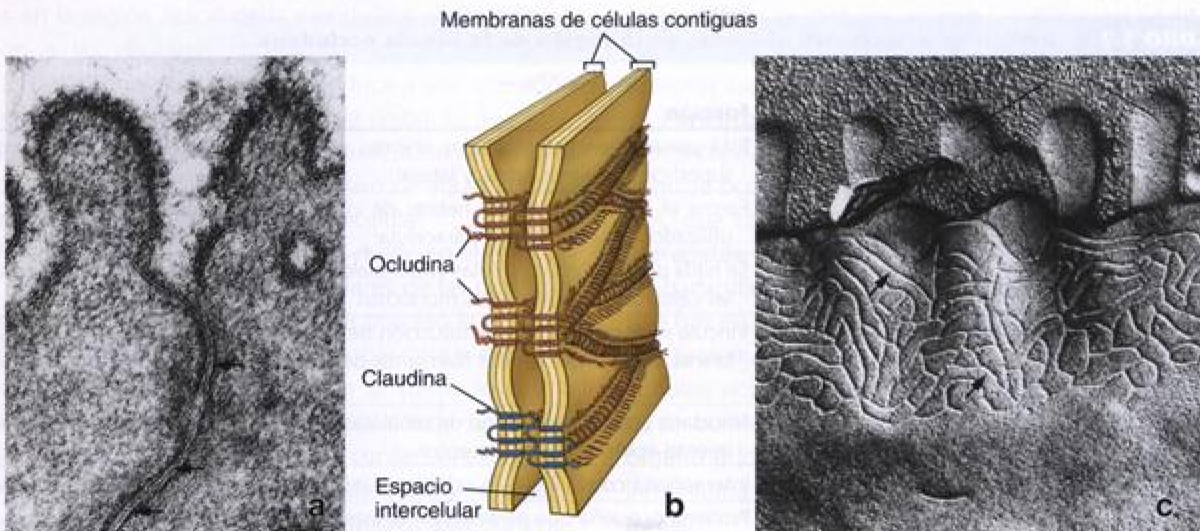


FIGURA 5.10. Zonula occludens. a. Microfotografía electrónica de la zonula occludens en la que se ve el contacto estrecho entre las hojuelas externas de las membranas plasmáticas contiguas. Los dominios extracelulares de las proteínas que participan en la formación de esta unión (ocludinas) aparecen como una sola línea electrondensa (*flechas*). 100 000 ×. **b.** Diagrama de la organización y del patrón de distribución de la proteína transmembrana ocludina en la unión ocluyente. Compárese el patrón lineal de surcos con las crestas detectadas en el preparado de criofractura de la derecha. **c.** En este preparado de criofractura de la zonula occludens puede verse una red anastomosada de crestas (*flechas*) ubicada en la superficie de fractura de la membrana cerca de la región apical de la célula [obsérvense las microvellosidades (*Mv*) que hay en la superficie celular]. Esta es la cara P de la membrana. (La cara E de la membrana fracturada exhibiría una imagen de surcos complementarios.) Las crestas o hebras se interpretan como conjuntos lineales de las proteínas transmembrana (casi con seguridad ocludinas) que intervienen en la formación de la zonula occludens. La membrana de la célula contigua posee una red similar de proteínas que es coincidente. Los sitios de interacción proteica entre las células forman la red anastomosada. 100 000 ×. (Reproducida con autorización de Hull BE, Staehelin LA. Functional significance of the variations in the geometrical organization of tight junction networks. J Cell Biol 1976; 68:688-704.)

zonula occludens no es un sello continuo sino más bien una serie de fusiones focales entre las células. Estas fusiones focales son creadas por proteínas transmembrana de células contiguas que se unen en el espacio intercelular (*fig. 5-10b*). La disposición de las diversas proteínas de unión que forman el sello de la zonula occludens se aprecia mejor mediante la técnica de criofractura (*fig. 5-10c*). Cuando la membrana plasmática se fractura en el sitio de la zonula occludens las proteínas de unión se ven en la cara P de la membrana, en donde aparecen como estructuras con forma de crestas. La superficie opuesta de la membrana fracturada, o sea la cara E, contiene surcos complementarios resultantes del desprendimiento de las partículas proteicas de la cara P. Las crestas y los surcos se organizan en la forma de una red de ***hebras*** de partículas anastomosadas que crean un sello funcional en el espacio intercelular. La cantidad de hebras y su grado de anastomosis varían en las diferentes células.

En la formación de las hebras de la zonula occludens participan varias proteínas

Las hebras de la zonula occludens corresponden a la ubicación de las hileras de proteínas transmembrana. En las zonulae occludentes hay tres grupos principales de proteínas transmembrana (*fig. 5.11; cuadro 5.2*):

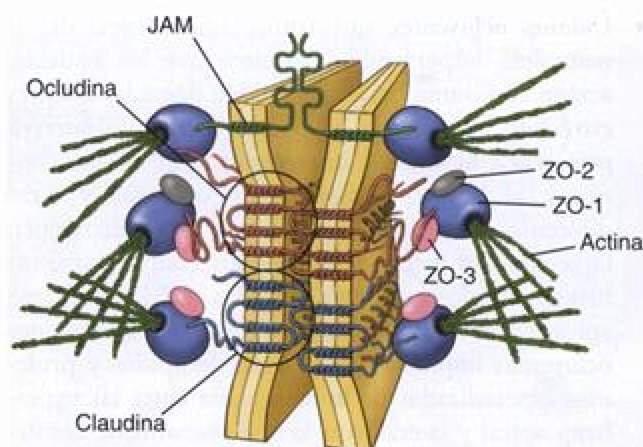


FIGURA 5.11. Estructura molecular de la zonula occludens. Diagrama que ilustra las tres proteínas transmembrana que intervienen en la formación de la zonula occludens: ocludina, claudina y molécula adhesiva de la unión (*JAM*). La ocludina y la claudina tienen cuatro dominios transmembrana con dos asas extracelulares, pero la JAM posee un solo dominio transmembrana y su región extracelular contiene dos asas de tipo inmunoglobulínico. Varias proteínas importantes asociadas con la unión ocluyente están señaladas y pueden verse sus interacciones. Obsérvese que una de las proteínas asociadas, la ZO-1, interacciona con el citoesqueleto celular al unirse a filamentos de actina.

CUADRO 5.2 Proteínas principales ubicadas en la región de la zonula occludens

Proteína de zonula occludens	Socios proteicos	Función
Ocludina	Ocludina, ZO-1, ZO-2, ZO-3, Vap33, actina	Está presente en casi todas las uniones ocluyentes; mantiene la barrera entre las superficies celulares apical y lateral
Claudina	Claudina, ZO-1, JAM	Forma el eje central de las hebras de cierre, forma y regula los canales acuosos utilizados para la difusión paracelular
JAM	JAM, ZO-1, claudina	Se halla presente en las células endoteliales; media las interacciones adhesivas entre las células endoteliales y los monocitos
ZO-1	ZO-2, ZO-3, ocludina, claudina, JAM, cingulina, actina, ZONAB, ASIP, AF-6	Vínculo importante en la transducción de señales de todas las proteínas transmembrana; interacciona con los filamentos de actina; tiene acción supresora de tumores
ZO-2	ZO-1, ocludina, cingulina, 4.1 R	Necesaria para el mecanismo de señalización en el que participan el factor de crecimiento epidérmico y su receptor
ZO-3	ZO-1, ocludina, actina	Interacciona con la ZO-1, la ocludina y los filamentos de actina del citoesqueleto
AF-6	RAS, ZO-1	Proteína pequeña que participa en el sistema de transporte molecular y en la transducción de señales
Cingulina	ZO-1, ZO-2, ZO-3, cingulina, miosina II	Proteína ácida termoestable que establece enlaces cruzados entre los filamentos de actina para formar complejos sedimentables
Simplequina	CPSF-100	Proteína de ubicación doble: está presente en la zonula occludens y en las partículas intercromatínicas del carioplasma
ASIP/Par3	PKC ζ	Controla la reubicación de las proteínas con distribución asimétrica
Rab3b	GTPasa	Miembros de la familia de proteínas RAS, que son productos de oncogenes; controlan el armado de complejos proteicos para el acoplamiento de las vesículas de transporte
Rab13	δ-PDE	
Rab8	G/C cinasa, Sec4	
Sec4	Rab8	GTPasa necesaria para la polarización de vesículas con carga a la membrana plasmática
Sec6	Sec8	Participa en la fusión de vesículas del Golgi con la membrana plasmática
Sec8	Sec6	Inhibe la translocación basolateral de receptores de LDLP después de la formación de la zonula occludens

Recuadro 5.2 Correlación clínica: los complejos de unión como diana de los agentes patógenos

Los epitelios forman una barrera física que permite que el organismo mantenga la homeostasis interna a la que lo protege de los agentes patógenos lesivos del medio externo. La forma más fácil para que muchos virus, bacterias y parásitos comprometan con éxito las funciones protectoras de la capa epitelial consiste en destruir los complejos de unión que hay entre las células epiteliales. Muchas moléculas producidas o expresadas por estos agentes patógenos afectan varias proteínas de las especializaciones de unión de la membrana celular.

Bacterias. Una bacteria común que causa intoxicación alimentaria, *Clostridium perfringens*, ataca la zonula occludens. Este microorganismo está ampliamente distribuido en el medio externo y pertenece a la flora intestinal de los seres humanos y de muchos animales domésticos. Los síntomas de la intoxicación alimentaria consisten en diarrea y dolor abdominal intensos que comienzan 8 a 22 horas después de ingerir los alimentos contaminados por estas bacterias. Estos síntomas suelen desaparecer en 24 horas. La enterotoxina producida por *C. perfringens* es una proteína pequeña de 35 kDa cuyo extremo carboxiloterminal se fija de modo específico a las moléculas de claudina de la zonula occludens. Su extremo aminoterminal forma poros en la región apical de la membrana plasmática. La fijación a las claudinas impide su incorporación a las hebras de la zonula occludens y conduce a una alteración funcional y a una desintegración de la unión. La deshidratación que ocurre con este tipo de intoxicación alimentaria es consecuencia del movimiento masivo de líquidos hacia la luz intestinal a través de la vía paracelular.

Helicobacter pylori, otra bacteria, reside en el estómago y se une a las regiones extracelulares de las proteínas de la zonula occludens. Durante este proceso la proteína CagA de 128 kDa, producida por la bacteria y expuesta en su superficie, se transloca desde el microorganismo hacia el citoplasma de la célula epitelial donde sus dianas son las proteínas ZO-1 y JAM. Como consecuencia de ello la barrera de la zonula occludens se destruye y su capacidad de señalización mediada por tirosino cinasas disminuye, lo que genera reorganizaciones del citoesqueleto. *H. pylori* causa una lesión de la barrera protectora de la mucosa del estómago que puede conducir a la aparición de úlceras gástricas y carcinomas gástricos.

Virus. El grupo específico de virus de RNA que causa la enteritis (inflamación del intestino) de los lactantes utiliza el mecanismo de señalización intracelular JAM. La adhesión y la endocitosis del reovirus se inicia por la interacción de su proteína viral de adhesión con una molécula JAM. Esta interacción activa la proteína conocida como NFκB (factor nuclear para la transcripción del gen de cadena liviana κ en los linfocitos B), que migra hacia el núcleo y desencadena una cascada de acontecimientos celulares que conducen a la apoptosis. Esto es un indicio de que las JAM se utilizan como moléculas transductoras de señales para transmitir información desde el medio externo hacia el núcleo de la célula.

Las proteínas asociadas con zonulae occludentes que contienen la secuencia expresada PDZ son dianas de adenovirus y papilomavirus oncógenos. Las oncoproteínas producidas por estos virus se unen a la proteína ZO-2 y a la proteína con PDZ múltiples 1 (MUPP-1) a través de sus dominios de fijación a PDZ. El efecto oncógeno de estas interacciones se atribuye, en parte, al secuestro y la degradación de la zonula occludens y de las proteínas oncosupresoras asociadas con los virus.

Parásitos. El muy común ácaro del polvo doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus*, también destruye las zonulae occludentes. Pertenece a la familia de los arácnidos, que comprende a las arañas, los escorpiones y las garrapatas. Cuando se inhalan sus deyecciones junto con las partículas de polvo, las peptidasas de serina y cisteína que hay en la materia fecal del ácaro escinden la ocludina y la proteína ZO-1, lo que causa la desintegración de las zonulae occludentes del epitelio respiratorio. La pérdida de la barrera epitelial protectora del pulmón expone el órgano a los alergenos inhalados e inicia una respuesta inmunitaria que puede conducir a ataques graves de asma.

- ***Ocludina***, una proteína de 60 kDa que fue la primera proteína que se descubrió en la zonula occludens. Interviene para mantener la barrera entre las células contiguas y la barrera entre las regiones apical y lateral. La ocludina está presente en la mayoría de las uniones ocluyentes. Sin embargo, varios tipos de células epiteliales carecen de esta proteína en sus hebras de cierre, aunque igual poseen zonulae occludentes bien desarrolladas y totalmente funcionales.
- ***Claudinas***, una familia de proteínas (de 20 a 27 kDa) que se ha descubierto hace poco y cuyos miembros son componentes integrales de las hebras de cierre de las zonulae occludentes. Es probable que las claudinas formen el eje central de cada hebra. Además, las claudinas (en especial la claudina-2 y la claudina-16) tienen la capacidad de formar canales acuosos extracelulares para el paso paracelular de iones y otras moléculas pequeñas. Hasta el momento se han podido identificar unos 24 miembros diferentes de la familia de las claudinas.

- ***Molécula adhesiva de la unión*** (JAM = junctional adhesion molecule), una proteína de 40 kDa que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). La JAM no forma hebras de zonulae occludentes por sí misma sino que se asocia con las claudinas. Participa en la formación de uniones ocluyentes entre las células endoteliales, al igual que entre células endoteliales y monocitos que migran desde la luz vascular hacia el tejido conjuntivo.

Las regiones extracelulares de estas proteínas transmembrana actúan como una cremallera y sellan el espacio intercelular entre dos células contiguas, con lo que crean una barrera contra la difusión paracelular. Las regiones citoplasmáticas de las tres proteínas contienen un secuencia de aminoácidos exclusiva que atrae proteínas reguladoras y de señal llamadas ***proteínas con dominio PDZ***. Estas proteínas comprenden las ***proteínas de zonula occludens ZO-1***, ***ZO-2*** y ***ZO-3*** (véase fig. 5.11) La ocludina y las claudinas interaccionan con el citoesqueleto de actina a través de ZO-1 y ZO-3. Para todas las proteínas ZO se ha postulado una función reguladora durante la formación de la zonula occludens. Además, la ZO-1 es oncosupresora (supresora de tumores) y la ZO-2 es necesaria para el mecanismo de señalización en el que intervienen el factor de crecimiento epidérmico y su receptor. La proteína ZO-3 interacciona con la ZO-1 y con la región citoplasmática de las ocludinas. En el cuadro 5.2 se ofrece una reseña de las proteínas ubicadas en la región de la zonula occludens. Muchos agentes patógenos y sustancias químicas, como el citomegalovirus (CMV) y las toxinas coléricas, actúan sobre ZO-1 y ZO-2 para permeabilizar la unión.

La zonula occludens separa el espacio luminal del espacio intercelular y del compartimiento de tejido conjuntivo

En la actualidad resulta obvio que la zonula occludens desempeña un papel esencial en el paso selectivo de sustancias de un lado al otro de un epitelio. La capacidad de crear una barrera de difusión de los epitelios es controlada por dos vías o mecanismos bien definidos que efectúan el transporte de sustancias a través de las células epiteliales (véase *fig. 5-12a*):

- La ***vía transcelular*** ocurre a través de la membrana plasmática de la célula epitelial. En la mayoría de los casos el transporte es activo y requiere canales y

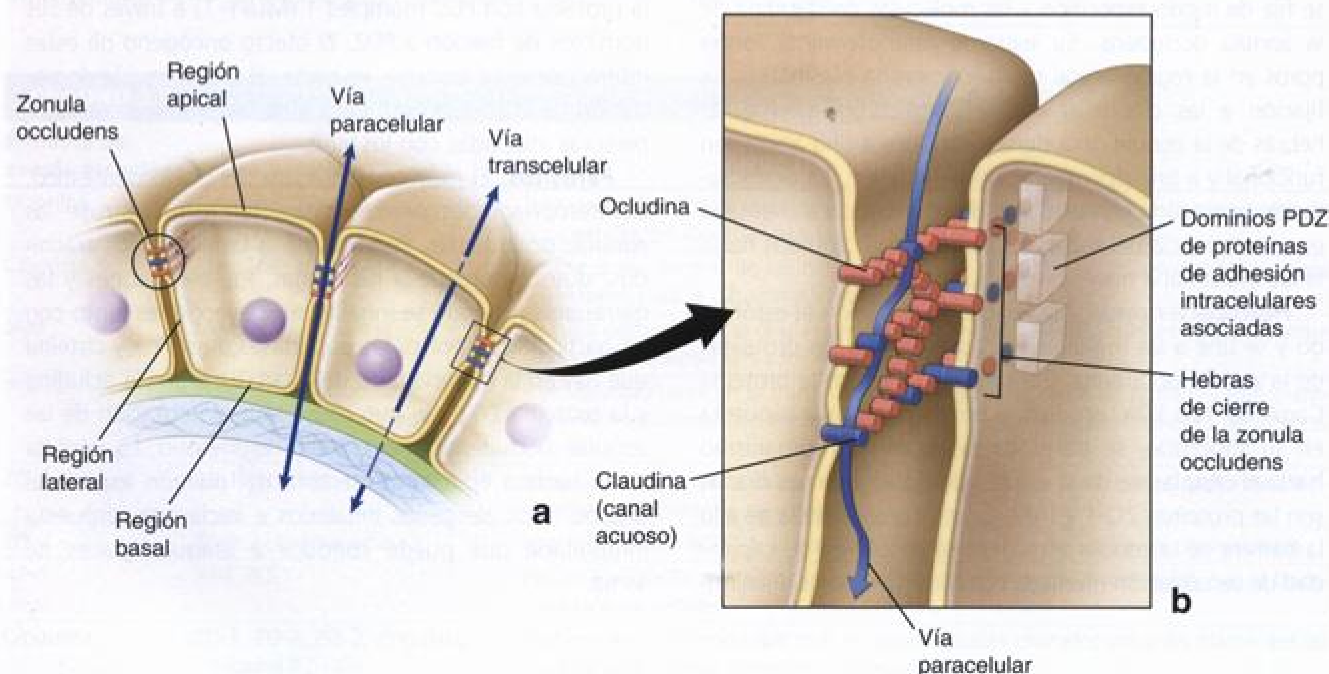


FIGURA 5.12. Las dos vías para el transporte de sustancias a través de los epitelios: transcelular y paracelular. a. La vía transcelular ocurre a través de la membrana plasmática de la célula epitelial y comprende un sistema de transporte activo que requiere que en la membrana haya proteínas de transporte y canales especializados dependientes de energía. La vía paracelular se da a través de la zonula occludens entre dos células epiteliales. La cantidad de agua, electrólitos y otras moléculas pequeñas transportados a través de esta vía está supeditada al hermetismo de la zonula occludens. **b.** Estructura de las regiones extracelular y citoplasmática de las hebras de cierre de la unión ocluyente. Dos hebras de células contiguas se fusionan a la manera de una cremallera y crean una barrera para el movimiento dentro del espacio intercelular. Hay poros acuosos que permiten que el agua se mueva entre las células. La permeabilidad de la barrera depende de la mezcla de claudinas y ocludinas en la cremallera. La región citoplasmática de la hebra de cierre atrae proteínas con dominio PDZ que actúan en la señalización celular.

proteínas de transporte a través de la membrana que están especializados y consumen energía. Estos canales y proteínas transportadoras mueven sustancias seleccionadas a través de la membrana plasmática apical hacia el citoplasma y luego a través de la membrana lateral, por debajo del nivel de la unión ocluyente, hacia el compartimiento intercelular.
- La ***vía paracelular*** ocurre a través de la zonula occludens entre dos células epiteliales. La cantidad de agua, electrólitos y otras moléculas pequeñas transportados a través de esta vía está supeditada al hermetismo de la zonula occludens. La permeabilidad de una unión ocluyente depende de la composición molecular de las hebras de cierre y, en consecuencia, de la cantidad de canales acuosos activos en el sellado (véase más adelante). En condiciones fisiológicas las sustancias transportadas a través de esta vía estarían reguladas por el transporte transcelular o acopladas a él.

La permeabilidad de la zonula occludens no depende sólo de la cantidad y complejidad de las hebras de cierre sino también de la presencia de canales acuosos funcionales formados por diversas moléculas de claudina

El estudio de diferentes tipos de epitelios indica que existen variaciones en la cantidad y la complejidad de las hebras que forman las zonulae occludentes. En los epitelios en los que las hebras anastomosadas o los sitos de fusión son escasos, como en ciertos túbulos renales, la vía intercelular es parcialmente permeable al agua y a los solutos. En cambio, en los epitelios en los que las hebras son numerosas y están muy entrelazadas (p. ej., epitelios intestinal y vesical), el espacio intercelular es muy impermeable.

Sin embargo, en algunas células epiteliales la cantidad de hebras de cierre no se correlaciona de modo directo con el hermetismo de la oclusión. Las diferencias del hermetismo entre las distintas zonulae occludentes podrían ser explicadas por la presencia de poros acuosos en las hebras de cierre individuales (*fig. 5.12b*). Experimentos recientes indican que la claudina-16 funciona como un canal acuoso de Mg^{2+} entre células epiteliales renales específicas. De modo similar, la claudina-2 es la causa de que haya poros acuosos de alta conductancia en otros epitelios del riñón. Por consiguiente, las claudinas no sólo forman el eje central de las hebras de cierre individuales de las zonulae occludentes sino que también tienen a su cargo la formación de los canales acuosos extracelulares que controlan el hermetismo del sellado entre las células contiguas.

La zonula occludens establece regiones funcionales en la membrana plasmática

Como unión, la zonula occludens no sólo restringe el paso de agua, electrólitos y otras moléculas pequeñas a través del estrato epitelial sino que también controla la difusión de moléculas dentro de la misma membrana plasmática. Así, la célula es capaz de apartar ciertas proteínas integrales de membrana en la superficie apical (libre) y restringir otras en las superficies lateral y basal. En el intestino, por ejemplo, las enzimas para la digestión terminal de los péptidos y los sacáridos (dipeptidasas y disacaridasas) están ubicadas en la membrana de las microvellosidades de la superficie apical. La ATPasa de Na^+/K^+ que impulsa el transporte de sal y agua, lo mismo que el transporte de aminoácidos y monosacáridos, está restringida en la membrana plasmática lateral por debajo de la zonula occludens.

Uniones adherentes

Las uniones adherentes proveen adhesiones laterales entre células epiteliales a través de proteínas que vinculan el citoesqueleto de las células contiguas. En la superficie celular lateral pueden identificarse dos tipos de adhesiones célula-célula:

- *Zonula adherens* (pl., *zonulae adherentes*), que interacciona con la red de filamentos de actina dentro de la célula.
- *Macula adherens* (pl., *maculae adherentes*) o ***desmosoma***, que interacciona con los filamentos intermedios.

Además, pueden encontrarse otros dos tipos de uniones adherentes donde las células epiteliales se apoyan sobre la matriz del tejido conjuntivo. Estos ***contactos focales*** (***adhesiones focales***) y ***hemidesmosomas*** se comentan en la sección correspondiente a la región basal (véanse pp. 140 a 145).

Las moléculas de adhesión celular cumplen funciones importantes en las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular

Las proteínas transmembrana conocidas como ***moléculas de adhesión celular*** (***CAM***) forman una parte esencial de toda unión adherente tanto en la superficie celular lateral como en la superficie basal. Las regiones o dominios extracelulares de las CAM interaccionan con regiones similares pertenecientes a CAM de células vecinas. Si ocurre entre tipos diferentes de CAM la unión se denomina ***unión heterotípica*** o ***heterofílica***; en cambio, la que tiene lugar entre CAM del mismo tipo recibe el nombre de ***unión homotípica*** u ***homofílica*** (*fig. 5.13*). Las CAM muestran una adhesividad selectiva que tiene una fuerza relativamente escasa, lo que permite que las células se unan y se disocien con facilidad.

Las regiones citoplasmáticas están vinculadas con componentes del citoesqueleto de la célula por medio de una gran variedad de proteínas intracelulares. Mediante la conexión con el citoesqueleto las CAM pue-

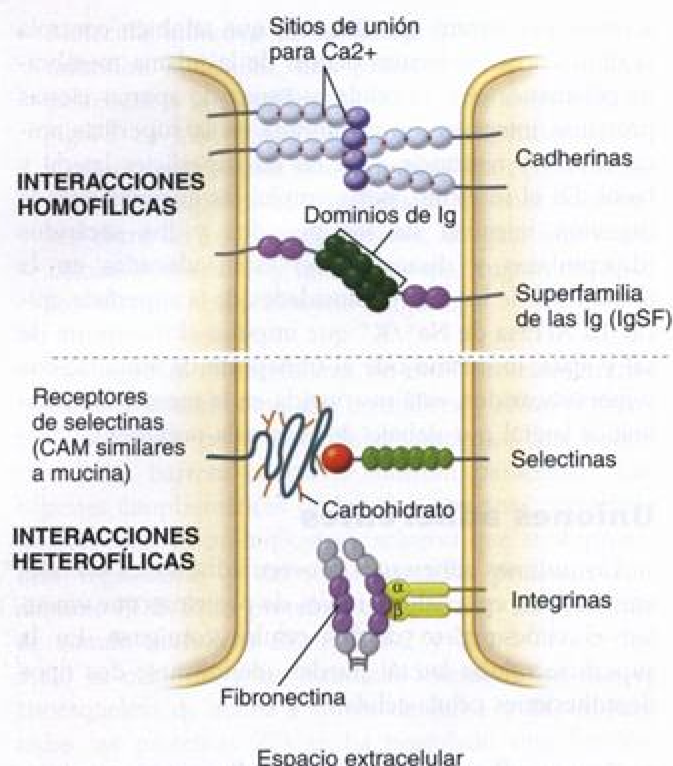


FIGURA 5.13. Moléculas de adhesión celular (CAM). Las cadherinas y las CAM de la superfamilia de las inmunoglobulinas (*IgSF*) tienen un mecanismo de unión homotípico u homófilo en el cual interaccionan dos moléculas idénticas de células contiguas. En cambio, si se unen CAM de tipos diferentes (p. ej., selectinas e integrinas), el mecanismo de unión es heterotípico o heterófilo (las moléculas de la pareja que reacciona no son idénticas).

den controlar y regular los diversos procesos intracelulares asociados con la adhesión, la proliferación y la migración de las células. Además, las CAM participan en muchas otras funciones celulares, como por ejemplo las comunicaciones intercelulares e intracelulares, el reconocimiento celular, la regulación de la barrera de difusión intercelular, la generación de respuestas inmunitarias y la apoptosis. Desde el desarrollo embrionario inicial, todo tipo de tejido en toda etapa de diferenciación se define por la expresión de CAM específicas. Los cambios en el patrón de expresión de una CAM o más pueden causar alteraciones patológicas durante la diferenciación o la maduración de los tejidos. Hasta el momento se han descubierto unas 50 CAM que están clasificadas de acuerdo con su estructura molecular en cuatro familias principales: cadherinas, integrinas, selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas (véase fig. 5.13).

- *Cadherinas.* Son CAM transmembrana, dependientes de Ca^{2+}, que se hallan ubicadas sobre todo en la zonula adherens. En estos sitios las cadherinas mantienen interacciones homotípicas con proteínas semejantes de la célula vecina. Están asociadas con un grupo de proteínas intracelulares (cateninas) que vinculan las moléculas de cadherina con los filamentos de actina del citoesqueleto celular. Mediante esta interacción las cadherinas transmiten señales que regulan los mecanismos de crecimiento y diferenciación celular. Las cadherinas controlan las interacciones célula-célula y participan en el reconocimiento celular y la migración de las células embrionarias. La E-cadherina, el miembro más estudiado de esta familia, mantiene la unión de tipo zonula adherens entre las células epiteliales. También actúa como una supresora importante de las células tumorales de estirpe epitelial.
- *Integrinas.* Cada una está compuesta por dos subunidades glucoproteicas diferentes (α y β) que atraviesan la membrana plasmática. Hay 15 variedades de subunidad α y 9 de subunidad β. Esto permite que se formen combinaciones diferentes de cadenas polipeptídicas de integrinas que tienen la capacidad de interaccionar con proteínas diversas (interacciones heterotípicas). Las integrinas interaccionan con moléculas de la matriz extracelular (p. ej., colágenos, laminina y fibronectina) y con microfilamentos de actina y filamentos intermedios del citoesqueleto celular. Mediante estas interacciones las integrinas regulan la adhesión celular, controlan el movimiento y la forma de las células y participan en el crecimiento y la diferenciación celulares.
- *Selectinas.* Se expresan en los leucocitos (glóbulos blancos) y en las células endoteliales y median el reconocimiento entre los neutrófilos y el endotelio vascular. Esta unión heterotípica inicia la migración del neutrófilo a través del endotelio de los vasos sanguíneos hacia la matriz extracelular. Las selectinas también participan en la orientación ("*homing*") de los linfocitos hacia las acumulaciones de tejido linfático.
- *Superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF).* Muchas moléculas que intervienen en las reacciones inmunitarias comparten un elemento precursor común en lo que se refiere a su estructura. Sin embargo, varias otras moléculas que no tienen una función inmunológica conocida también comparten este mismo elemento repetido. El conjunto de los genes que codifican estas moléculas emparentadas ha sido designado superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas. Esta es una de las familias génicas más grandes del genoma humano y las glucoproteínas que codifica cumplen una gran variedad de funciones biológicas importantes. Los miembros de la IgSF median adhesiones célula-célula homotípicas y comprenden la ***molécula de adhesión intercelular*** (*ICAM*), la ***molécula de adhesión célula-célula*** (*C-CAM*), la ***molécula de adhesión celular vascular***

(*VCAM*), la ***molécula de adhesión celular del síndrome de Down*** (*DSCAM*), las ***moléculas de adhesión de plaquetas y células endoteliales*** (*PECAM*), las ***moléculas adhesivas de la unión*** (*JAM*) y muchas otras. Estas proteínas desempeñan papeles fundamentales en la adhesión y la diferenciación de las células, en las metástasis de tumores y cánceres, en la angiogénesis (formación de vasos), en la inflamación, en las respuestas inmunitarias y en la adhesión microbiana, además de cumplir muchas otras funciones.

La zonula adherens provee adhesión lateral entre células epiteliales

La integridad de las superficies epiteliales depende en gran medida de la adhesión lateral de las células entre sí y de su capacidad de resistir la separación. Aunque en la zonula occludens hay una fusión de membranas celulares contiguas, su resistencia ante el estrés mecánico es limitada. El refuerzo de esta región depende de un sitio de unión fuerte por debajo de la zonula occludens. Lo mismo que la zonula occludens, este dispositivo de adhesión lateral se presenta en la forma de una banda continua o cinturón alrededor de la célula; por lo tanto, esta unión adherente ha recibido el nombre de ***zonula adherens.*** La zonula adherens está compuesta por la molécula de adhesión ***E-cadherina***, que es una proteína transmembrana. En el lado citoplasmático la cola de la E-cadherina está unida a la ***catenina*** (fig. 5.14a). El ***complejo E-cadherina-catenina*** resultante se une a la ***vinculina*** y a la α-actinina y es necesario para la interacción de las cadherinas con los filamentos de actina del citoesqueleto. Los componentes extracelulares de las moléculas de E-cadherina de células contiguas están ligados por iones Ca^{2+} o una proteína vinculadora extracelular adicional. Por lo tanto, la integridad morfológica y funcional de la zonula adherens es calciodependiente. La eliminación del Ca^{2+} conduce a la disociación de las moléculas de E-cadherina y a la disrupción de la unión. Varios estudios recientes indican que el ***complejo E-cadherina-catenina*** actúa como una molécula maestra en la regulación no sólo de la adhesión celular sino también de la polaridad, la

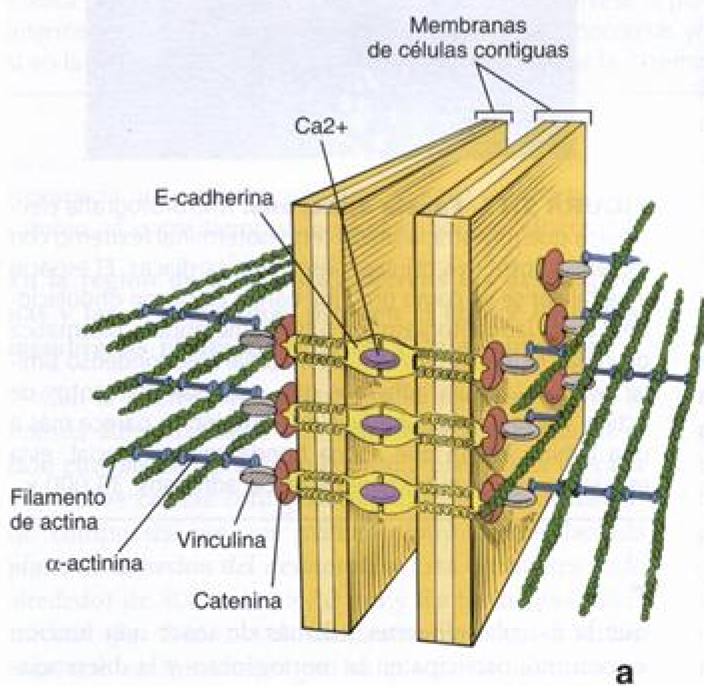




FIGURA 5.14. Zonula adherens. a. Diagrama de la organización molecular de la zonula adherens. Los filamentos de actina de células contiguas están vinculados con el complejo E-cadherina-catenina a través de α-actinina y vinculina. El complejo E-cadherina-catenina interacciona con moléculas idénticas incluidas en la membrana plasmática de la célula contigua. Las interacciones entre las proteínas transmembrana están mediadas por iones de calcio. **b.** Microfotografía electrónica de la zonula adherens de la figura 5.9a, vista con más aumento. Aquí las membranas plasmáticas se encuentran separadas por un espacio intercelular de relativa uniformidad. El espacio intercelular aparece claro y sólo contiene escasa cantidad de un material densidad electrónica difuso que corresponde a los dominios extracelulares de las E-cadherinas. El lado citoplasmático de la membrana plasmática se asocia con un material de densidad electrónica moderada que contiene filamentos de actina. 100 000 ×.

diferenciación, la migración, la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales.

Al examinarla con el MET se comprueba que la zonula adherens se caracteriza por presentar un espacio uniforme de 15 a 20 nm entre las membranas celulares contiguas (*fig. 5.14b*). El espacio intercelular tiene poca densidad electrónica y parece casi transparente, pero es obvio que está ocupado por los componentes extracelulares de las moléculas de E-cadherina enfrentadas y los iones de Ca^{2+}. Dentro de los confines de la zonula adherens, a lo largo del lado citoplasmático de la membrana de cada célula hay un material de electrodensidad moderada llamado ***placa filamentosa.*** Este material corresponde al componente citoplasmático de los complejos de E-cadherina-catenina y a las proteínas asociadas (α-actinina y vinculina) a los que se fijan los filamentos de actina. Los datos disponibles también indican que la placa filamentosa es la sustancia que se tiñe en la microscopia óptica, o sea la barra terminal. En asociación con el material electrondenso hay un conjunto de filamentos de actina de 6 nm que se extienden a través del citoplasma apical de la célula epitelial, el llamado velo terminal.

La fascia adherens es una unión laminar que estabiliza tejidos no epiteliales

Las adherencias físicas que ocurren entre las células de tejidos que no son epitelios suelen ser poco prominentes, pero hay al menos una excepción notable. Las células musculares cardíacas se disponen extremo con extremo para formar unidades contráctiles alargadas. Las células están unidas entre sí por una combinación de desmosomas (maculae adherentes) típicos y amplias placas de adhesión que desde el punto de vista morfológico se parecen a la zonula adherens de las células epiteliales. Dado que la adhesión no es anular ni zonular sino que tiene una superficie amplia, se denomina ***fascia adherens*** (*fig. 5.15*). En el nivel molecular la estructura de la fascia adherens es semejante a la de la zonula adherens; también contiene la proteína ZO-1 de la zonula occludens hallada en las uniones estrechas de las células epiteliales.

La macula adherens (desmosoma) provee una adhesión puntual localizada entre células epiteliales

La ***macula adherens*** (lat. *macula*, mancha) es una estructura de adhesión célula-célula que provee una adherencia particularmente fuerte, como lo demuestran los estudios de microdisección. La macula adherens fue descrita originalmente en las células epidérmicas y bautizada ***desmosoma*** (gr. *desmós*, unión o vínculo + *sóoma*, cuerpo). Estas uniones están ubicadas en la región lateral de la célula, a la manera de múltiples puntos de soldadura (véase fig. 5.9a), y median el contacto célula-célula directo porque proveen sitios de fijación para los filamentos intermedios. Cada vez más datos indican que la macula adherens, además de tener una función estructural, participa en la morfogénesis y la diferenciación de los tejidos.



FIGURA 5.15. Fascia adherens. Microfotografía electrónica que muestra la unión terminoterminal (extremo con extremo) entre dos células musculares cardíacas. El espacio intercelular se ve como una fina banda clara con ondulaciones. En el lado citoplasmático de la membrana plasmática de cada célula puede verse un material electrondenso similar al de la zonula adherens que contiene filamentos de actina. Dado que la superficie de adhesión se parece más a una lámina ancha que a una banda circunferencial, esta estructura recibe el nombre de fascia adherens. 38 000 ×.

En los epitelios simples formados por células cúbicas o cilíndricas la macula adherens se encuentra en conjunto con las uniones ocluyente (zonula occludens) y adherente (zonula adherens). Sin embargo, la macula adherens ocupa sitios pequeños localizados en la superficie celular lateral; no es una estructura continua alrededor de la célula como la zonula adherens. Por consiguiente, un corte perpendicular a la superficie de una célula que pase a través de toda la superficie lateral con

porque actúa para crear una barrera perdurable que permite que las células formen compartimientos y restrinjan el libre paso de sustancias a través del epitelio. Aunque es la zonula occludens del complejo de unión la que principalmente cumple esta función, son las propiedades adhesivas de la zonula y la macula adherens las que protegen contra el quebrantamiento físico de la barrera. En otros epitelios hace falta una adhesión mucho más fuerte entre las células en varios planos. En el epitelio estratificado plano de la epidermis, por ejemplo, una gran cantidad de maculae adherentes mantiene la adhesión entre las células contiguas. En el músculo cardíaco, en donde también se necesita una adhesión fuerte, una combinación de macula adherens y fascia adherens sirve para este propósito.

Uniones comunicantes

Las uniones comunicantes (maculae communicantes), también llamadas ***uniones de hendidura*** o ***nexos***, son las únicas estructuras celulares conocidas que permiten el paso directo de moléculas de señal de una célula a otra. Están presentes en una gran variedad de tejidos, incluidos los epitelios, el músculo liso y cardíaco y los nervios. Son importantes en los tejidos en los que la actividad de las células contiguas debe estar coordinada, como en los epitelios ocupados en el transporte de líquidos y electrólitos, en el músculo liso vascular e intestinal y en el músculo cardíaco. Una unión de hendidura consiste en una acumulación de poros o canales transmembrana dispuestos muy juntos. Estas uniones permiten que las células intercambien iones, moléculas reguladoras y metabolitos pequeños a través de los poros. La cantidad de poros en una unión comunicante puede variar mucho, al igual que la cantidad de uniones comunicantes entre las células contiguas.

Para estudiar la estructura y la función de las uniones de hendidura pueden utilizarse varios métodos

Para estudiar las uniones de hendidura se han utilizado diversos procedimientos, como por ejemplo la inyección de colorantes y compuestos fluorescentes o radiomarcados y la medición del flujo de una corriente eléctrica entre las células contiguas. En los estudios con colorantes se inyecta un colorante fluorescente con una micropipeta en una célula. Después de un período corto el colorante puede verse con facilidad en las células vecinas más cercanas. Los estudios de conductancia eléctrica permiten comprobar que las células contiguas que poseen uniones de hendidura muestran una resistencia eléctrica baja entre ellas y el flujo de corriente es alto; por lo tanto, este tipo de uniones también reciben el nombre de ***uniones de baja resistencia***.

Las técnicas actuales de la biología molecular permiten aislar clones de cDNA que codifican una familia de proteínas de unión de hendidura (conexinas) y expresarlos en células de cultivo. Las conexinas expresadas en células transfectadas producen uniones de hendidura que pueden aislarse y estudiarse con métodos moleculares y bioquímicos, al igual que con las técnicas mejoradas de generación de imágenes aportadas por la cristalografía electrónica y la microscopia de fuerza atómica.

Las uniones de hendidura están formadas por 12 subunidades de proteínas pertencientes a la familia de las conexinas

Cuando se la ve con el MET, la unión de hendidura aparece como una región de contacto entre las membranas plasmáticas de células contiguas (*fig. 5-17a*). Para estudiar la estructura de este tipo de uniones se han utilizado técnicas de generación de imágenes de alta resolución, como la microscopia crioelectrónica. Los estudios de este tipo permiten ver grupos de canales muy juntos, cada uno formado por dos hemicanales llamados ***conexones***, que están incluidos en las membranas enfrentadas. Estos canales están formados por pares de conexones que cruzan el espacio extracelular entre las células contiguas. El conexón de una membrana celular está alineado con precisión para acoplarse con un conexón coincidente en la membrana de la célula contigua y así, como su nombre lo indica, permitir la comunicación entre las células.

Cada conexón tiene seis subunidades simétricas de una proteína integral de la membrana llamada ***conexina*** (*Cx*), que se aparea con una proteína similar proveniente de la membrana contigua. En consecuencia, el canal completo está compuesto por 12 subunidades que adoptan una distribución circular para formar un canal cilíndrico de 10 nm de longitud y 2,8 nm de diámetro a través de la membrana (*fig. 5.17b*).

Hasta ahora se han identificado alrededor de 21 proteínas de la familia de las conexinas. Todas atraviesan la bicapa lipídica cuatro veces (o sea que tienen cuatro dominios transmembrana). La mayoría de los conexones se aparea con conexones idénticos (interacción homotípica) en la membrana plasmática contigua. Estos canales permiten el paso equilibrado de moléculas en ambas direcciones; sin embargo, los canales heterotípicos pueden tener una función asimétrica y permitir el que ciertas moléculas pasen más rápido en una dirección que en la otra.

Con el microscopio de fuerza atómica han podido verse los cambios de conformación de las conexinas que conducen a la apertura o al cierre de los canales de la unión de hendidura

Los estudios microscópicos electrónicos anteriores de uniones de hendidura aisladas indicaban que los

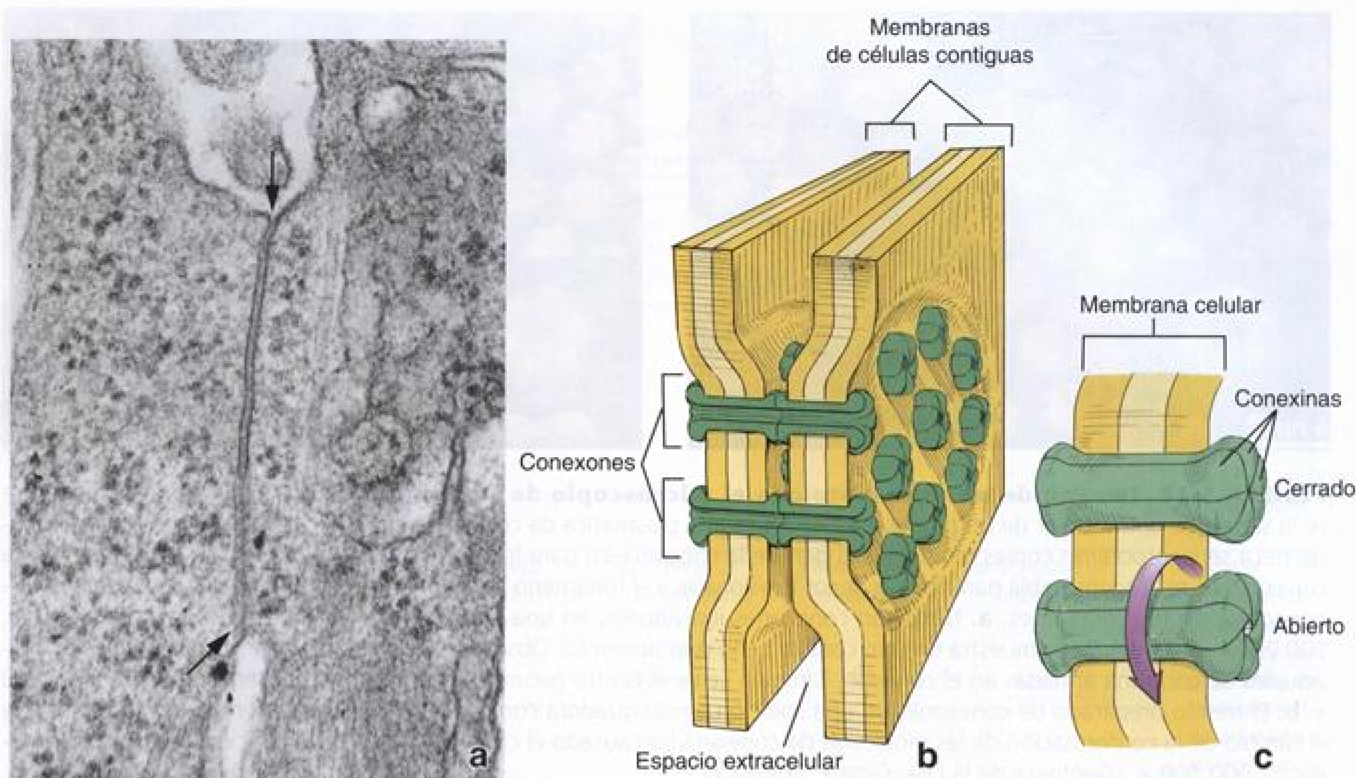
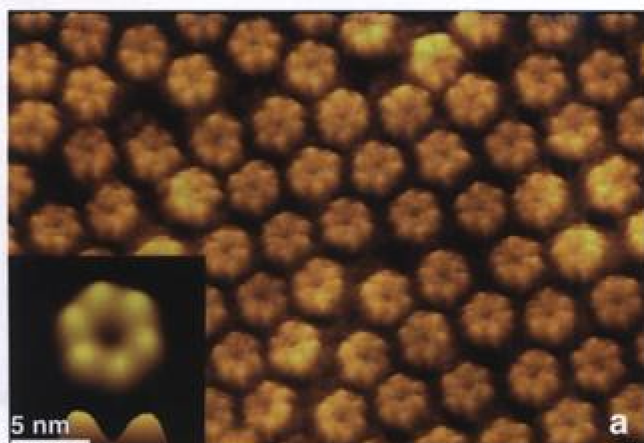


FIGURA 5.17. Estructura de un nexo (unión de hendidura). a. Microfotografía electrónica que muestra las membranas plasmáticas de dos células contiguas que forman una unión de hendidura. Las membranas trilaminares (*flechas*) se aproximan mucho de manera que el espacio intercelular queda reducido a una brecha de 2 nm de ancho. 76 000 ×. **b.** Dibujo de un nexo en el que se ilustran las membranas de las células contiguas y los componentes estructurales de la membrana que forman las comunicaciones o canales entre las dos células. Cada canal está formado por una agrupación circular de seis subunidades, proteínas transmembrana con forma de clava que atraviesan todo el espesor de la membrana plasmática de cada célula. Estos complejos, llamados conexones, tienen una abertura central de alrededor de 2 nm de diámetro. Los canales formados por la coincidencia de los pares de conexones complementarios contiguos permiten el flujo de moléculas pequeñas a través del canal pero no hacia el espacio intercelular. En cambio, en el espacio intercelular las sustancias pueden atravesar la región de un nexo al fluir alrededor de los complejos de conexones pero no pueden introducirse en los canales. **c.** El diámetro del canal en un conexón individual está regulado por cambios reversibles en la conformación de las conexinas individuales.

canales de estas uniones se abrían y se cerraban por la contorsión de las subunidades de conexinas (*fig. 5.17c*) pero estudios recientes realizados con el microscopio de fuerza atómica (MFA) proveen una visión dinámica de los cambios de la conformación que ocurren en los conexones. Los canales en las uniones de hendidura pueden fluctuar con rapidez entre un estado abierto y uno cerrado por medio de cambios reversibles en la conformación de las conexinas individuales. El cambio de la conformación en las moléculas de conexina que desencadena el cierre de los canales de la unión de hendidura en su superficie extracelular parece estar inducido por los iones Ca^{2+} (*fig. 5.18*). No obstante, también se han identificado otros mecanismos de compuerta calcioindependientes que causan el cierre y la apertura de las regiones citoplasmáticas de los canales de las uniones de hendidura.

Las mutaciones de los genes de las conexinas son factores patogénicos importantes en muchas enfermedades. Por ejemplo, la mutación del gen que codifica la conexina-26 (Cx26) se asocia con sordera congénita. Las uniones de hendidura formadas por Cx26 están en el oído interno y tienen a su cargo la recirculación de K^+ en el epitelio sensorial coclear. Otras mutaciones, que afectan los genes de Cx46 y Cx50, se descubrieron en pacientes con cataratas hereditarias. Ambas proteínas están ubicadas en el cristalino del ojo y forman uniones de hendidura extensas entre las células epiteliales subcapsulares y las fibras del cristalino. Estas uniones de hendidura desempeñan un papel crucial en el suministro de sustancias nutritivas al medio avascular del cristalino y en la eliminación de metabolitos desde este medio.

En el *cuadro 5.3* se ofrece una reseña de las características de todas las uniones descritas en este capítulo.



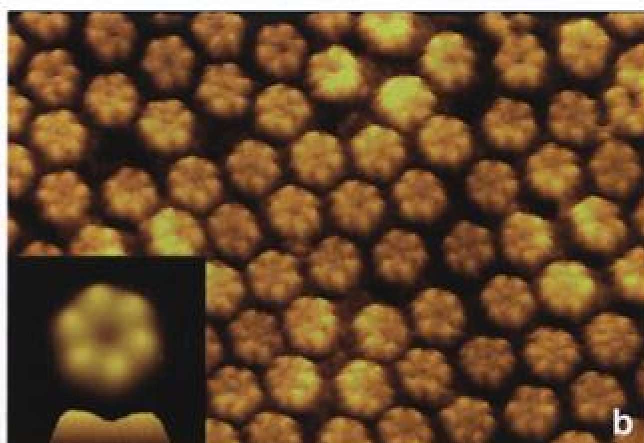


FIGURA 5.18. Imagen de un nexo visto con el microscopio de fuerza atómica (MFA). En esta imagen se ve la superficie extracelular de un preparado de membrana plasmática de células de línea HeLa. En el genoma de las células HeLa se incorporaron copias múltiples del gen de la conexina-26 para lograr la expresión excesiva de esta proteína. La conexina-26 se autoensambla para formar nexos funcionales y el fenómeno se observó con el MFA en dos soluciones amortiguadoras (buffer) diferentes. **a.** Nexo con conexones individuales en una solución amortiguadora desprovista de calcio. 500 000 ×. En el detalle se muestra un solo conexón con más aumento. Obsérvense las siluetas claras de las moléculas individuales de conexina armadas en el conexón. También se ve el centro oscuro que corresponde al canal abierto. 2 000 000 ×. **b.** El mismo preparado de conexones en una solución amortiguadora con Ca^{2+}. 500 000 ×. Obsérvese en el detalle que el cambio de la conformación de las moléculas de conexina ha causado el cierre del canal y ha reducido la altura del conexón. 2 000 000 ×. (Gentileza de la Dra. Gina E. Sosinsky.)

Especializaciones morfológicas de la superficie celular lateral

Los pliegues de la superficie celular lateral crean las prolongaciones citoplasmáticas interdigitadas de las células contiguas

Las superficies laterales de ciertas células epiteliales muestran un límite tortuoso como resultado de la presencia de ***repliegues*** a lo largo del borde de cada célula con el de su vecina (*fig. 5.19*). Estos repliegues aumentan la extensión de la superficie lateral de la célula y son particularmente prominentes en los epitelios que participan en el transporte de líquidos y electrólitos, como los epitelios del intestino y de la vesícula biliar. En el transporte activo de líquidos la ATPasa de Na^+/K^+ ubicada en la membrana plasmática lateral bombea iones de sodio desde el citoplasma hacia el espacio intercelular lateral. Entonces se difunden aniones a través de la membrana para mantener la neutralidad eléctrica y el agua se difunde desde el citoplasma hacia el espacio intercelular impulsada por el gradiente osmótico que se produce entre la concentración de sal en el espacio intercelular y su concentración en el citoplasma. El espacio intercelular se dilata por la acumulación del líquido que se mueve a través del epitelio, pero puede hacerlo sólo hasta cierto límite por las uniones que hay en las regiones apical y basal de la célula. La presión hidrostática aumenta gradualmente en el espacio intercelular e impulsa un líquido en esencia isotónico desde este espacio hacia el tejido conjuntivo subyacente. La unión ocluyente en el extremo apical del espacio intercelular impide que el líquido avance en la dirección opuesta. A medida que la acción de la bomba de sodio vacía el citoplasma de sal y agua, este se reabastece por difusión a través de la membrana plasmática apical, cuya superficie está muy aumentada por la presencia de microvellosidades, con lo que se permite el movimiento continuo de líquido desde la luz hacia el tejido conjuntivo siempre que la ATPasa de Na^+/K^+ se mantenga activa.

LA REGIÓN BASAL Y SUS ESPECIALIZACIONES EN LA ADHESIÓN CÉLULA-MATRIZ EXTRACELULAR

La región basal de las células epiteliales se caracteriza por varios elementos:

- *Membrana basal,* una estructura especializada que está junto a la superficie basal de las células epiteliales y la estroma de tejido conjuntivo subyacente.
- *Uniones célula-matriz extracelular,* que fijan la célula a la matriz extracelular y consisten en adhesiones focales y hemidesmosomas.
- *Repliegues de la membrana celular basal,* que aumentan la superficie y facilitan las interacciones morfológicas entre las células y las proteínas de la matriz extracelular.

CUADRO 5.3 Uniones célula-célula y célula-matriz extracelular

	Clasificación	Proteínas de unión principales	Ligandos extracelulares	Componentes del citoesqueleto	Proteínas de fijación intracelulares asociadas	Funciones
Unión comunicante (célula-célula)	Zonula occludens (unión estrecha)	Ocludinas, claudinas, JAM	Ocludinas, claudinas, JAM en la célula contigua	Filamentos de actina	ZO-1, ZO-2, ZO-3, AF-6, cingulina, simplectina, ASIP/Par3, Rab36, Rab13, Rab8, Sec4, Sec6, Sec8	Sella el espacio entre células contiguas para inhibir el paso de moléculas (permeabilidad), define la región apical de la membrana plasmática, participa en la señalización celular
Uniones adherentes (célula-matriz extracelular)	Zonula adherens	Complejo E-cadherina/catenina	Complejo E-cadherina/catenina en la célula contigua	Filamentos de actina	α-actinina, vinculina	Acopla el citoesqueleto de actina con la membrana plasmática en las regiones de adhesión intercelular
	Macula adherens (desmosoma)	Cadherinas (p. ej., desmogleínas, desmocolinas)	Desmogleínas y desmocolinas en la célula contigua	Filamentos intermedios	Desmoplaquinas, placoglobinas	Acopla los filamentos intermedios con la membrana plasmática en las regiones de adhesión intercelular
Uniones adherentes (célula-célula)	Adhesión focal (contacto focal)	Integrinas	Proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina)	Filamentos de actina	Vinculina, talina, α-actinina, paxilina	Fija el citoesqueleto de actina a la matriz extracelular, percibe y transduce señales del exterior de la célula
	Hemidesmosoma	Integrinas (integrina $\alpha_6\beta_4$), colágeno XVII	Proteínas de la matriz extracelular (p. ej., laminina-5, colágeno IV)	Filamentos intermedios	Proteínas similares a las desmoplaquinas, BP 230, plectina, erbina	Fija los filamentos intermedios a la matriz extracelular
Unión ocluyente (célula-célula)	Unión de hendidura (nexo)	Conexina	Conexina en la célula contigua	Ninguno	Desconocidas	Crea un canal entre dos células contiguas para el paso de iones y moléculas pequeñas



FIGURA 5.19. Interdigitaciones laterales. Microfotografía electrónica en la que se ven interdigitaciones entre las superficies laterales de dos células absortivas contiguas de la mucosa intestinal. 25 000 ×.

Estructura y función de la membrana basal

El término ***membrana basal*** fue acuñado originalmente para designar una capa de espesor variable adosada a la superficie basal de los epitelios. Aunque una estructura prominente llamada membrana basal se ve con la tinción de hematoxilina y eosina (H-E) en unos pocos sitios, como la tráquea (*fig. 5.20*) y, a veces, la vejiga y los uréteres, para que la membrana basal pueda verse con el microscopio óptico se requieren tinciones especiales. Este requerimiento es consecuencia, en parte, de su delgadez y del efecto de la eosina, que la torna indistinguible del tejido conjuntivo contiguo. En la tráquea la estructura que con frecuencia se designa membrana basal incluye no sólo la verdadera membrana basal sino también una capa adicional de fibrillas colágenas poco espaciadas y bien alineadas que pertenecen al tejido conjuntivo.

En contraste con la tinción de H-E (*fig. 5.21a*), la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) (*fig. 5.21b*) produce una reacción positiva a la altura de la membrana basal. Así, esta aparece como una delgada línea de color rojo púrpura bien definida entre el epitelio y el tejido conjuntivo. El colorante reacciona con las porciones sacáridas de los proteoglucanos y se acumula en cantidad y densidad suficientes como para tornar visible la membrana basal en la microscopia óptica. Las técnicas que comprenden la reducción de sales de plata por los sacáridos oscurecen la membrana basal (argentofilia) y también se utilizan para demostrar esta estructura. Si bien es clásico describir las membranas basales asociadas exclusivamente con los epitelios, pueden comprobarse sitios PAS positivos y argentófilos similares alrededor de las células de sostén del sistema nervioso periférico (células de Schwann), de los adipocitos y de las células musculares (*fig. 5.22*); este fenómeno contribuye a delinearlas mejor para que no se confundan con el tejido conjuntivo circundante en los cortes histológicos. Las células del tejido conjuntivo que no son adipositos no muestran una PAS positividad o argentofilia semejante. Que la mayoría de las células conjuntivas no estén rodeadas por material de membrana basal concuerda con su falta de adhesión a las fibras del tejido conjuntivo. En efecto, para funcionar tienen que migrar dentro del tejido en respuesta a los estímulos adecuados.

La lámina basal es el sitio de adhesión estructural para las células que están encima y el tejido conjuntivo que está debajo

Las descripciones anteriores de la lámina basal correspondían a la investigación de especímenes pre-

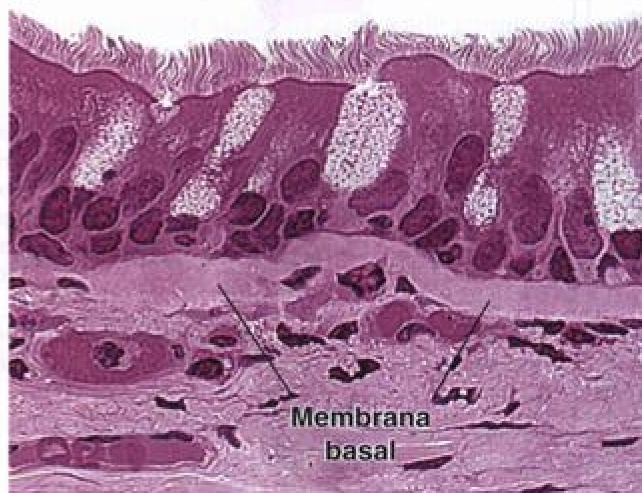


FIGURA 5.20. Membrana basal traqueal. Microfotografía de un corte del epitelio seudoestratificado ciliado de la tráquea teñido con H-E. La membrana basal se ve como una gruesa estructura homogénea justo por debajo del epitelio. En realidad es una parte del tejido conjuntivo y está compuesta principalmente por una agrupación densa de fibrillas colágenas. 450 ×.

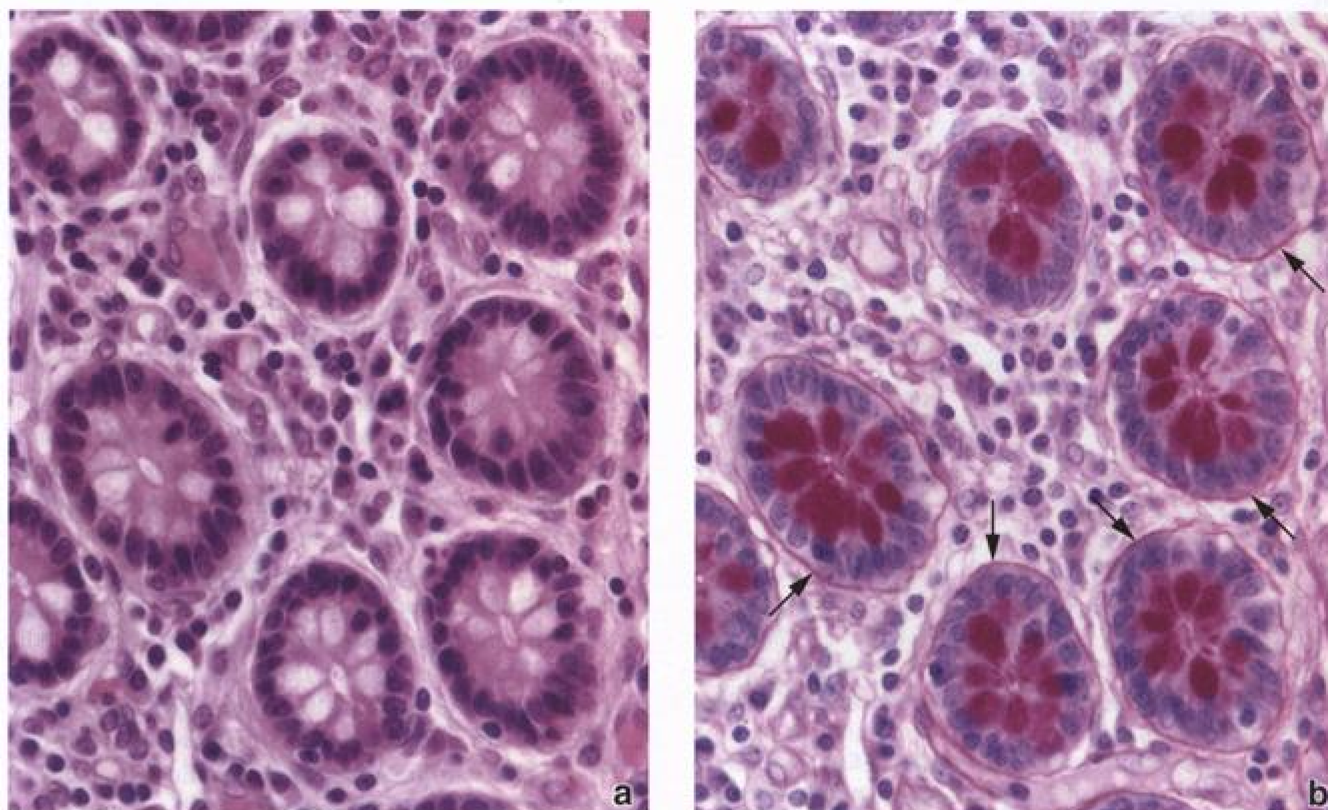


FIGURA 5.21. Microfotografías de cortes seriados de glándulas intestinales en el colon. Las glándulas de esta muestra se han seccionado transversalmente y aparecen como estructuras redondeadas. **a.** Este corte fue coloreado con H-E. Obsérvese que no se han teñido la membrana basal ni la mucina de las células caliciformes. 550 ×. **b.** Este corte fue coloreado con la técnica de PAS. La membrana basal se ve como una delgada línea de color rojo púrpura (*flechas*) entre la base de las células epiteliales de las glándulas y el tejido conjuntivo adyacente. La mucina de las células caliciformes también es PAS positiva. 550 ×.

parados mediante técnicas de rutina para la microscopia electrónica. El examen del sitio de la membrana basal epitelial con el ME permite comprobar la existencia de una capa bien definida de material de matriz electrondenso, de 40 a 60 nm de espesor, entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente (*fig. 5.23*), llamada ***lámina basal*** o, a veces, ***lámina densa.*** Cuando se la ve con alta resolución esta capa exhibe una red de finos filamentos de 3 a 4 nm, compuestos por lamininas, una molécula de colágeno de tipo IV y diversos proteoglucanos y glucoproteínas asociados. Entre la lámina basal y la célula hay un espacio relativamente claro o electronlúcido, la ***lámina lúcida*** (también de alrededor de 40 nm de espesor). Este espacio contiene las regiones extracelulares de las moléculas de adhesión celular, en su mayoría ***receptores de fibronectina*** y ***de laminina.*** Estos receptores son miembros de la gran familia de proteínas transmembrana conocidas como integrinas.

Recuadro 5.3 Consideraciones funcionales: terminología de membrana basal y lámina basal

Los términos ***membrana basal*** y ***lámina basal*** aparecen usados de modo incongruente en la bibliografía. Algunos autores hablan de *membrana basal* tanto en la microscopia óptica como en la microscopia electrónica. Otros dejan de lado este término y hablan de *lámina basal* en ambas microscopias. Como la denominación *membrana basal* se originó en la era de la microscopia óptica, en este libro se la usará únicamente en el contexto de las descripciones de preparados vistos con el microscopio óptico y sólo en relación con los epitelios. El término de la microscopia electrónica *lámina basal* se reservará para las descripciones ultraestructurales con el fin de aludir a la delgada capa extracelular que se encuentra entre el tejido conjuntivo y las células epiteliales. La denominación ***lámina externa*** se utilizará para identificar esta misma capa cuando forme un revestimiento celular completo, como ocurre en las células musculares y en las células de sostén del sistema nervioso periférico.

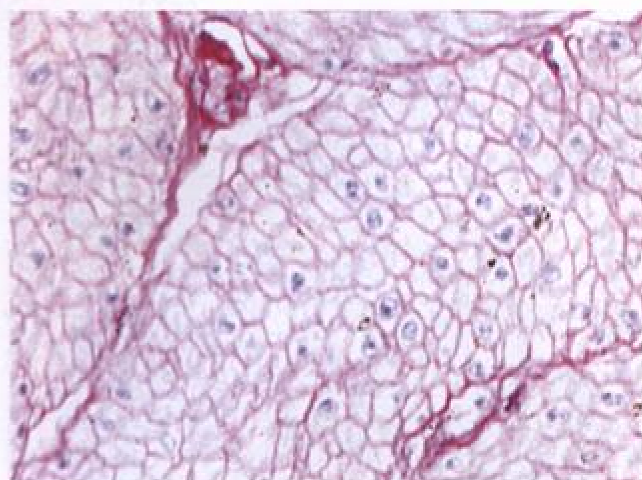


FIGURA 5.22. Lámina externa de las células musculares lisas. El corte que se muestra en esta microfotografía se coloreó con la técnica de PAS y luego fue sometido a una coloración de contraste con hematoxilina (núcleos pálidos). Las células musculares se seccionaron transversalmente y aparecen como siluetas poligonales porque hay material de membrana basal PAS positivo alrededor de cada una de ellas. El citoplasma no se tiñe con esta técnica. El plano de corte puede no pasar por la parte de la célula que contiene el núcleo; por lo tanto, no todos los "polígonos" celulares tienen un núcleo, pero en algunas células el núcleo pálido es bien visible. 850 ×.

Con el advenimiento de técnicas histológicas nuevas para la microscopia electrónica la lámina lúcida parece ser un artefacto de fijación y, en el estado vivo, la lámina basal está compuesta por una capa simple de lámina densa

Si se lo fija con el método de congelación a baja temperatura y alta presión (HPF = *high-pressure freezing*), sin fijadores químicos, el espécimen para el ME retiene mucho más tejido que las muestras fijadas con el glutaraldehído de rutina. El examen microscópico electrónico de este tipo de especímenes permite comprobar que la lámina basal está compuesta únicamente por la lámina densa. No hay lámina lúcida. En consecuencia, la lámina lúcida puede ser un artefacto de la fijación química que aparece cuando las células epiteliales se retraen y se alejan de una concentración elevada de macromoléculas depositadas junto a la región basal de las células epiteliales. Es probable que la causa de ello sea la deshidratación rápida que ocurre durante la preparación del tejido para la microscopia electrónica. Otras estructuras visibles con la microscopia electrónica tradicional tampoco aparecen cuando los tejidos se preparan con el método HPF (*fig. 5.24*).

En las células no epiteliales la lámina basal recibe el nombre de lámina externa

Las células musculares, los adipocitos y las células de sostén de los nervios periféricos poseen un material

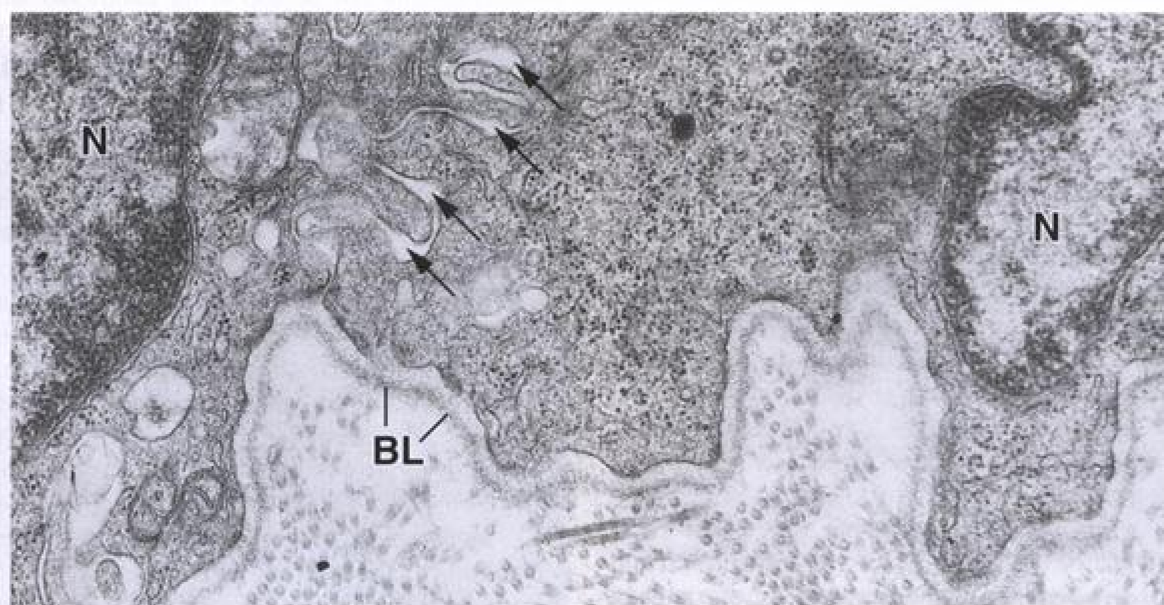


FIGURA 5.23. Microfotografía electrónica de dos células epiteliales contiguas con su lámina basal. En la foto sólo se ven la porción basal de las dos células y parte de sus núcleos (*N*). El espacio intercelular está parcialmente desdibujado por interdigitaciones laterales entre las dos células (*flechas*). La lámina basal (*BL*) aparece como una banda fina que sigue el contorno de la superficie basal de la célula suprayacente. Por debajo de la lámina basal hay gran cantidad de fibrillas colágenas (reticulares) que se han seccionado transversalmente. 30 000 ×.

extracelular electrondenso que se parece a la lámina basal del epitelio. Este material también es PAS positivo, como se ha descrito antes (véase fig. 5.22). Aun cuando en la microscopia óptica el término "membrana basal" no suele aplicarse al material extracelular tingible de estas células no epiteliales, en la microscopia electrónica es habitual el uso de los términos "lámina basal" o "*lámina externa*".

La lámina basal contiene moléculas que se reúnen para formar una estructura con forma de lámina

El análisis de láminas basales provenientes de epitelios de varios sitios (glomérulos renales, pulmón, córnea, cristalino del ojo) indica que están compuestas por alrededor de 50 proteínas que pueden clasificarse en cuatro grupos: colágenos, lamininas, glucoproteínas (entactina/fibronectina) y proteoglucanos. Las células epiteliales y otros tipos celulares que poseen una lámina externa sintetizan y secretan estas proteínas.

- *Colágenos.* En la lámina basal hay por lo menos tres especies de colágeno, que son sólo una fracción de los 21 tipos que hay en el organismo (véase el cuadro 6.2, p. 168). El componente principal, que comprende el 50% de todas las proteínas de la lámina basal, es el ***colágeno de tipo IV***. Más adelante se comentarán las características moleculares y la función del colágeno de tipo IV como formador de un "andamiaje" de lámina basal. La presencia de isoformas diferentes de colágeno de tipo IV provee especificidad a la lámina basal asociada con distintos tejidos. En la lámina basal también hay dos tipos de colágenos no fibrilares, el ***colágeno de tipo XV*** y el ***colágeno de tipo XVIII***. El colágeno de tipo XV desempeña un papel importante en la estabilización de la estructura de la lámina externa en las células musculares esqueléticas y cardíacas, mientras que el colágeno de tipo XVIII se halla presente sobre todo en las láminas basales vasculares y epiteliales y se cree que interviene en la angiogénesis. Además, el ***colágeno de tipo VII*** forma las fibrillas de anclaje que vinculan la lámina basal con la lámina reticular subyacente (descrita más adelante).
- *Lamininas.* Estas moléculas glucoproteicas (140 a 400 kDa) con forma de cruz están compuestas por tres cadenas polipeptídicas y son indispensables para iniciar el armado de la lámina basal. Las lamininas poseen sitios de unión para diferentes receptores integrínicos de la región basal de las células epiteliales suprayacentes. Participan en muchas interacciones célula-matriz extracelular. También cumplen funciones en el desarrollo, la diferenciación y el remodelado del epitelio. Hay unas 15 isoformas diferentes de moléculas de laminina.
- *Entactina/nidógeno.* Esta glucoproteína sulfatada pequeña (150 kDa), con forma de varilla, sirve como vínculo entre la laminina y la red de colágeno de tipo IV en casi todas las láminas basales. Cada molécula de entactina está organizada en dominios bien definidos que fijan el calcio, sustentan la adhesión celular, promueven el quimiotactismo y la fagocitosis de los neutrófilos e interaccionan con la laminina, el perlecano, la fibronectina y el colágeno de tipo IV.
- *Proteoglucanos.* Es probable que una gran parte del volumen de la lámina basal esté dada por su contenido de proteoglucanos. Los proteoglucanos consisten en un centro de proteína que tiene fijadas cadenas laterales de heparán sulfato (p. ej., perlecano, agrina), condroitín sulfato (p. ej., bamacano) o dermatán sulfato. Dado su carácter muy aniónico, estas moléculas están muy hidratadas. Por su alta densidad de cargas negativas se cree que los proteoglucanos sulfatados desempeñan un papel importante en

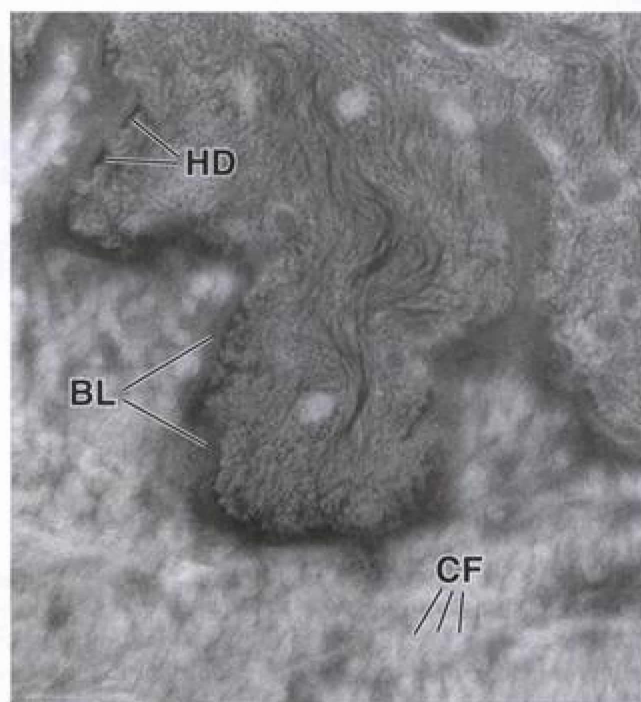


FIGURA 5.24. Microfotografía electrónica de células epiteliales preservadas mediante congelación a baja temperatura y alta presión. En esta microfotografía electrónica se ve la región basal de una célula epitelial proveniente de piel humana. La muestra se preparó mediante congelación a baja temperatura y alta presión, método que retiene más componentes de los tejidos que la fijación química. Obsérvese que aquí no se distinguen una lámina densa ni una lámina lúcida separadas. Es muy probable que la lámina lúcida sea un artefacto que aparece cuando la célula epitelial se retrae y se aleja de una concentración elevada de macromoléculas ubicadas justo por debajo de ella. Las macromoléculas muy concentradas de esta región se precipitan y dan origen al artefacto conocido como lámina densa. BL, lámina basal; HD, hemidesmosoma; CF, fibrillas colágenas. 55 000 ×. (Gentileza de Douglas R. Keene.)

la regulación del paso de los iones a través de la lámina basal. El proteoglucano de heparán sulfato más común hallado en todas las láminas basales es el ***perlecano*** (400 kDa), una molécula grande con muchos dominios. Este proteoglucano provee interconexiones adicionales con la lámina basal por medio de su unión a la laminina, al colágeno de tipo IV y a la entactina/nidógeno. La ***agrina*** (500 kDa) es otra molécula importante que se halla casi con exclusividad en la membrana basal glomerular del riñón. Cumple una función destacada en la filtración renal y en las interacciones célula-matriz extracelular.

La estructura molecular del colágeno de tipo IV determina su papel en la formación de la supraestructura reticular de la lámina basal

La molécula de colágeno de tipo IV se parece a otros colágenos porque está formada por tres cadenas polipeptídicas. Cada cadena tiene un dominio aminoterminal corto (*dominio 7S*), un ***dominio helicoidal colagenoso*** intermedio largo (que interacciona con las dos cadenas restantes en la molécula armada por completo) y un dominio carboxiterminal globular no colagenoso (***dominio NC1***). Las seis cadenas conocidas de las moléculas de colágeno de tipo IV ($\alpha1$ a $\alpha6$) forman tres conjuntos de moléculas helicoidales triples denominadas ***protómeros de colágeno***. Reciben el nombre de protómeros $[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$, $\alpha3(IV)\alpha4(IV)\alpha5(IV)$ y $[\alpha5(IV)]_2\alpha6(IV)$ (véase el cuadro 6.2).

El armado de los protómeros comienza cuando los tres dominios NC1 se reúnen para formar un trímero NC1 (*fig.* 5.25). El paso siguiente en el armado de la estructura de la lámina basal es la formación de moléculas diméricas de colágeno de tipo IV. Esto se logra cuando dos trímeros NC1 interaccionan para generar un ***hexámero NC1***. A continuación cuatro dímeros se unen a la altura del dominio 7S para formar un tetrámero. El dominio tetramérico 7S (llamado caja 7S) determina la geometría del tetrámero. Por último, cuando otros tetrámeros de colágeno interaccionan extremo con extremo aparece la armazón de colágeno de tipo IV. Esta armazón forma la supraestructura de la lámina basal, cuyo armado de esta supraestructura está determinado genéticamente. Las que contienen protómeros $[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$ están presentes en todas las láminas basales, las que tienen protómeros $\alpha3(IV)\alpha4(IV)\alpha5(IV)$ aparecen sobre todo en los riñones y los pulmones y las provistas de protómeros $[\alpha5(IV)]_2\alpha6(IV)$ están restringidas en la piel, el esófago y la cápsula de Bowman de los corpúsculos renales.

El autoarmado de la lámina basal se inicia con la polimerización de lamininas sobre la superficie celular basal y la interacción con la supraestructura de colágeno de tipo IV

Los componentes de la lámina basal se reúnen en un

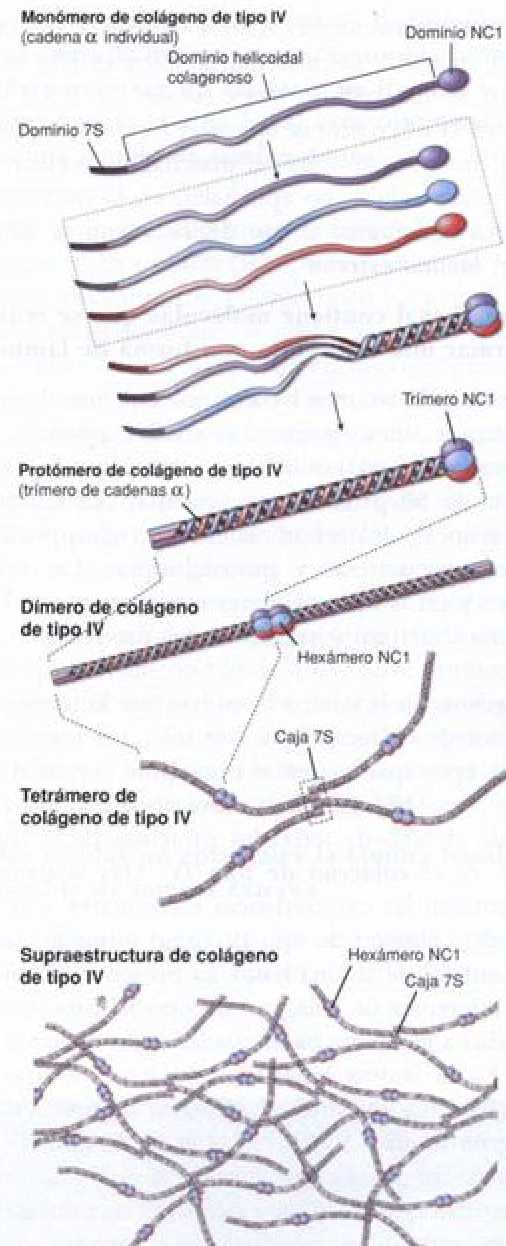


FIGURA 5.25. Formación de la supraestructura de colágeno de tipo IV. Cada molécula de colágeno de tipo IV tiene tres dominios: un extremo aminoterminal (dominio 7S), un dominio helicoidal colagenoso intermedio y un extremo carboxiterminal (dominio NC1). El dominio NC1 inicia el armado del protómero de colágeno de tipo IV, que consiste en tres moléculas. La formación del protómero avanza como una cremallera desde el dominio NC1 hacia el dominio 7S y el resultado final de este proceso es un protómero armado por completo. El paso siguiente en el armado es la dimerización de los protómeros de colágeno de tipo IV. Dos protómeros de colágeno de tipo IV se conectan a través de sus dominios NC1 y sus dos trímeros NC1 se unen para formar un hexámero NC1. A continuación cuatro dímeros se unen a la altura de sus dominios 7S para formar tetrámeros conectados por la caja 7S. Estos tetrámeros interaccionan para formar la supraestructura de colágeno de tipo IV a través de sus interacciones con los dominios 7S de otros tetrámeros y también por medio de asociaciones laterales entre los protómeros de colágeno de tipo IV.

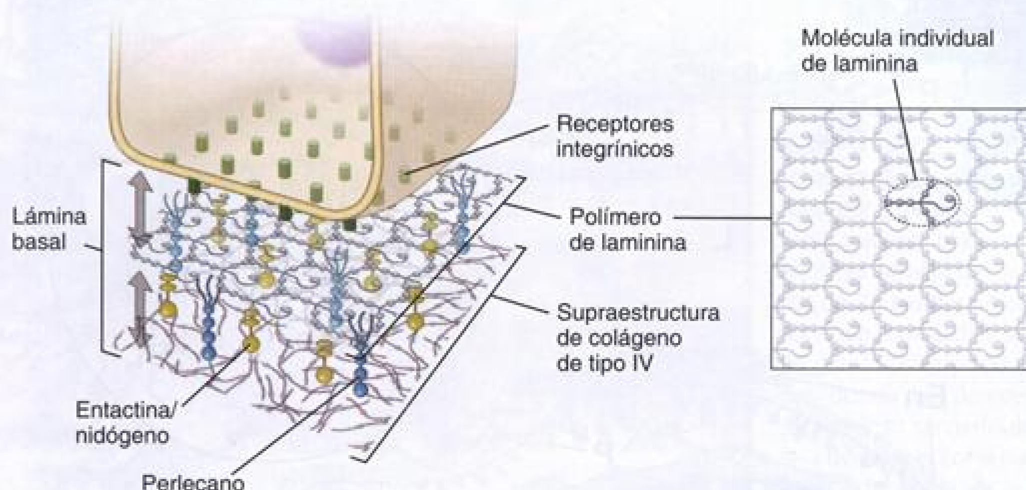


FIGURA 5.26. Componentes moleculares de la lámina basal. Para producir una lámina basal cada célula epitelial tiene que sintetizar y secretar primero sus componentes moleculares. El armado de la lámina basal ocurre fuera de la célula, sobre su superficie basal. La polimerización calciodependiente de las moléculas de laminina que ocurre a la altura de la superficie celular basal inicia la formación de la lámina basal. A continuación los receptores integrínicos fijan los polímeros de laminina a la superficie celular. Al mismo tiempo se forma la supraestructura de colágeno de tipo IV (véase fig. 5.25) muy cerca de los polímeros de laminina. Estas dos estructuras están conectadas por puentes de entactina/nidógeno y aseguradas adicionalmente por otras proteínas y proteoglucanos (p. ej., perlecano). La armazón primaria de colágeno de tipo IV conectado a los polímeros de laminina provee el sitio para que interaccionen otras moléculas de lámina basal y formen una estructura definitiva con funcionalidad total.

proceso de autoarmado para formar una estructura laminar. Tanto el colágeno de tipo IV como las lamininas inician este proceso. La secuencia primaria de estas moléculas contiene información para su autoarmado (otras moléculas de la lámina basal son incapaces de formar estructuras laminares por sí mismas). Los estudios con líneas celulares han permitido comprobar que el primer paso del autoarmado de la lámina basal es la polimerización calciodependiente de moléculas de laminina sobre la superficie celular basal (*fig. 5.26*). Las moléculas de adhesión celular (integrinas) contribuyen a este proceso. Al mismo tiempo, la supraestructura de colágeno de tipo IV se asocia con los polímeros de laminina. Estas dos estructuras están unidas principalmente por puentes de entactina/nidógeno y se hallan aseguradas en forma adicional por otras proteínas y proteoglucanos (perlecano, agrina, fibronectina, etc.). La armazón de colágeno de tipo IV y lamininas sirve como sitio para que otras moléculas típicas de esta estructura interaccionen y formen una lámina basal con todas sus funciones.

Debajo de la lámina basal hay una capa de fibras reticulares

Todavía no hay acuerdo sobre el grado en que la lámina basal vista con el ME se corresponde con la estructura descrita como membrana basal en la microscopia óptica. Algunos investigadores afirman que la membrana basal no incluye sólo la lámina basal sino también una capa secundaria de unidades fibrilares pequeñas de ***colágeno de tipo III*** (fibras reticulares) que forma la lámina reticular. La lámina reticular, como tal, pertenece al tejido conjuntivo y no es un producto del epitelio. Antes se consideraba que la lámina reticular era el componente impregnado por la plata, mientras que se creía que los polisacáridos de la lámina basal y la sustancia fundamental asociada con las fibras reticulares eran los componentes teñidos con la reacción de PAS. No obstante, se puede argumentar en forma convincente que la lámina basal por sí sola es responsable tanto de la reacción positiva frente al PAS como de la argentofilia en varios sitios. En los glomérulos renales normales, por ejemplo, no hay fibras colágenas (reticulares) asociadas con la lámina basal de las células epiteliales (*fig. 5.27*), aunque tanto la técnica de PAS como la impregnación argéntica dan resultados positivos. Asimismo, en el caso de los sinusoides venosos esplénicos, en donde la lámina basal se distribuye de una forma particular (como bandas anulares) y no envuelve por completo las estructuras vasculares para formar vainas finas continuas, concuerdan con exactitud con las imágenes que se ven en los cortes teñidos con PAS y sometidos a impregnación argéntica, lo mismo que con las obtenidas con el ME (*fig. 5.28*).

Varias estructuras efectivizan la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente

En el lado opuesto de la lámina basal, el lado del

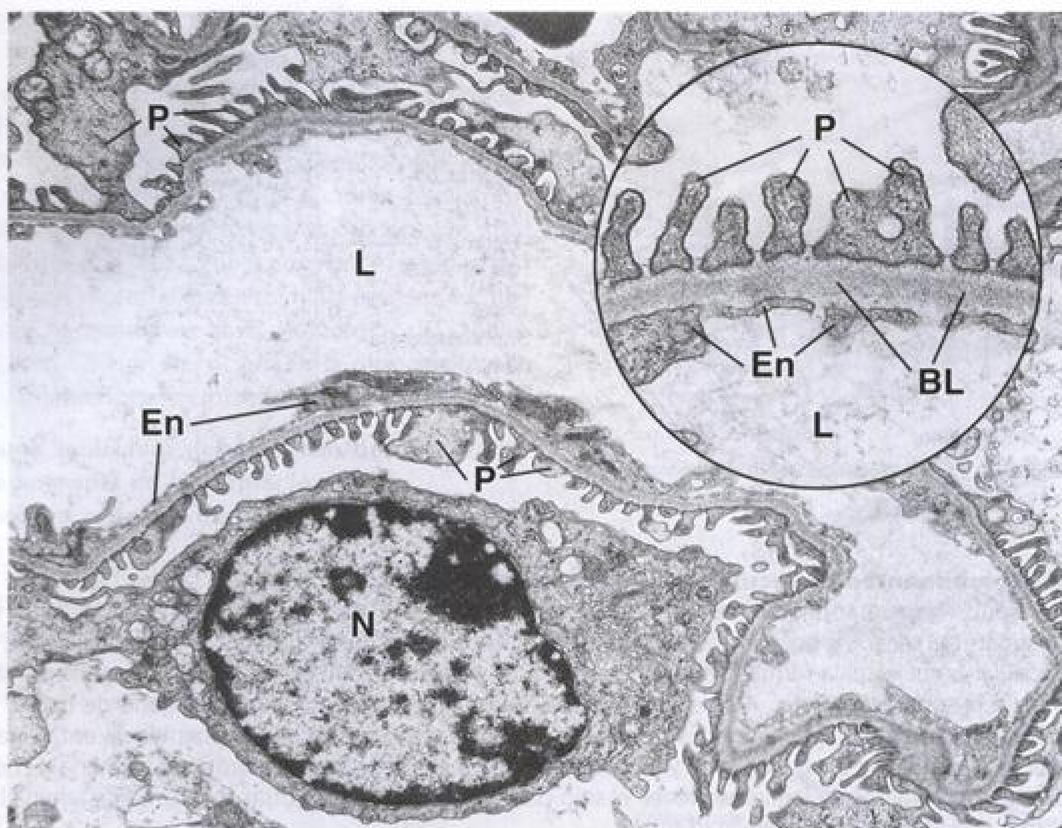


FIGURA 5.27. Lámina basal en el glomérulo renal. Microfotografía electrónica de un capilar glomerular renal en la que se ve la lámina basal (*BL*) interpuesta entre la célula endotelial (*En*) del capilar y las prolongaciones citoplasmáticas (*P*) de las células epiteliales (podocitos), que están en contacto con la superficie externa del endotelio capilar. 12 000 ×. **Detalle.** Relación entre las células vista con más aumento. Obsérvese que las células endoteliales y los podocitos están separados por una lámina basal compartida y que no hay fibrillas colágenas. *N,* núcleo de podocito; *L,* luz de capilar. 40 000 ×.

tejido conjuntivo, varios mecanismos proveen la fijación de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente:

- *Fibrillas de anclaje (colágeno de tipo VII),* que suelen encontrarse en asociación estrecha con los hemidesmosomas. Se extienden desde la lámina basal hasta las estructuras llamadas placas de adhesión en la matriz del tejido conjuntivo o describen asas para retornar a la lámina basal (*fig. 5.29*). Las fibrillas de anclaje atrapan fibras de colágeno de tipo III (fibras reticulares) en el tejido conjuntivo subyacente para asegurar una adhesión epitelial firme y son cruciales para la función de las uniones adherentes. Las mutaciones en el gen del colágeno de tipo VII causan epidermólisis ampollar distrófica, una enfermedad cutánea hereditaria en la cual la epidermis se desprende por debajo de la membrana basal.
- *Microfibrillas de fibrillina,* que tienen un diámetro de 10 a 12 nm y fijan la lámina densa a las fibras elásticas. Se sabe que las microfibrillas de fibrillina tienen propiedades elásticas. Una mutación en el gen de la fibrillina *(FBN1)* causa el síndrome de Marfan y otros trastornos del tejido conjuntivo relacionados.
- *Proyecciones bien definidas de la lámina densa* en su lado en contacto con el tejido conjuntivo interaccionan de modo directo con la lámina reticular para formar un sitio de fijación adicional con el colágeno de tipo III.

Una red entretejida de proteínas provee el fundamento de la diversidad de las funciones de la lámina basal

En los últimos años la lámina basal ha sido reconocida como un regulador importante del comportamiento celular y no sólo como un elemento estructural de los tejidos epiteliales. En la lámina basal se han descubierto moléculas organoespecíficas. Aunque desde el punto de vista morfológico todas las láminas basales parecen semejantes, su composición molecular y sus funciones son exclusivas de cada tejido. En la actualidad se le atribuyen diversas funciones a la lámina basal:

- *Adhesión estructural.* Como ya se mencionó, la lámina basal sirve como una estructura intermediaria en la adhesión de ciertas células al tejido conjuntivo

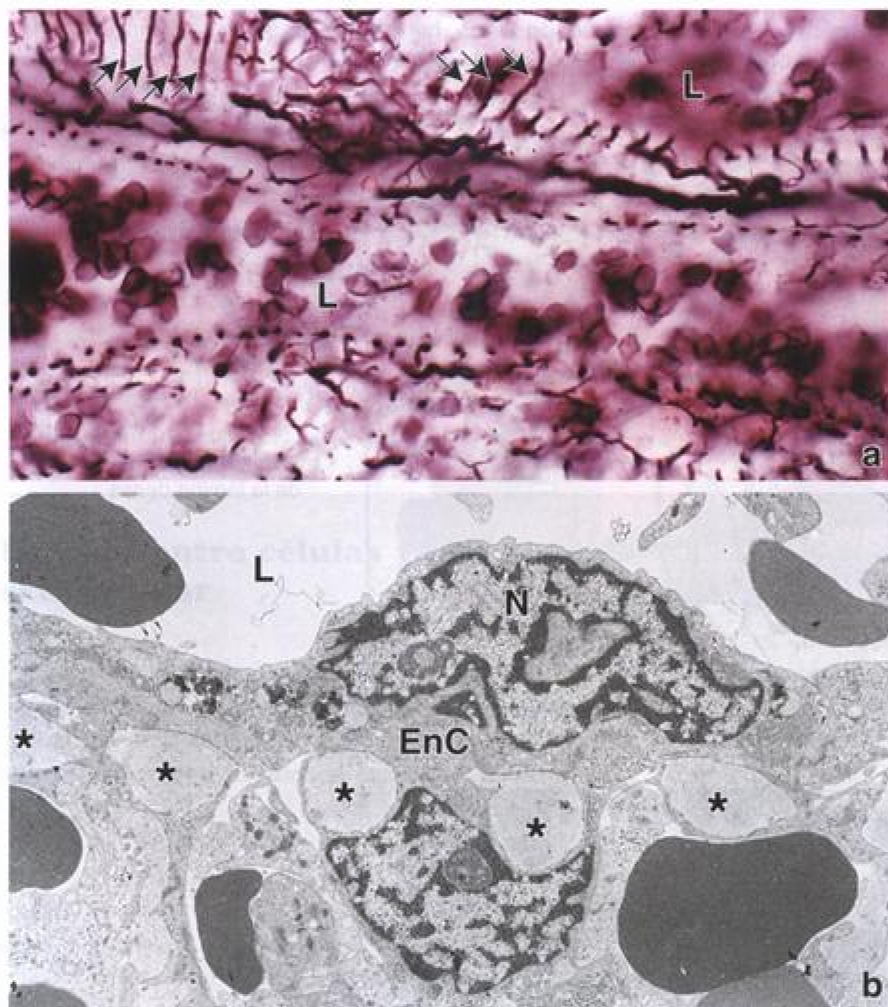


FIGURA 5.28. Demostración de material de membrana basal en vasos esplénicos. a. Microfotografía de una impregnación argéntica que muestra dos sinusoides venosos esplénicos seccionados longitudinalmente. Estas estructuras vasculares están rodeadas por una membrana basal modificada que se presenta como bandas anulares semejantes a los aros metálicos de un barril y no como una lámina continua. Los anillos se han impregnado con la plata y aparecen como bandas donde las paredes vasculares se seccionaron tangencialmente (*flechas*). A la derecha el corte ha penetrado más en el vaso y deja ver la luz (*L*). Aquí los bordes de sección de los anillos se ven a ambos lados del sinusoide. En el sinusoide más bajo los anillos se han seccionado en un plano casi perpendicular, lo que los hace aparecer como una serie de puntos. 400 ×. **b.** Microfotografía electrónica de la pared de un sinusoide venoso en la que se ve una célula endotelial (*EnC*) seccionada longitudinalmente. El núcleo (*N*) de la célula protruye en la luz (*L*). El material de lámina basal (*asteriscos*) tiene el mismo aspecto homogéneo que se ve con el microscopio electrónico en otros sitios pero se distribuye en estructuras anulares en lugar de formar una capa aplanada o lámina. Además, su ubicación y plano de corte concuerdan con los del material puntiforme argentófilo que se presenta en el panel superior. 25 000 ×.

contiguo. Las células epiteliales están adheridas a la lámina basal por uniones célula-matriz extracelular y la lámina basal está unida al tejido conjuntivo subyacente por fibrillas de anclaje y microfibrillas de fibrillina.

- *Compartimentación.* Desde el punto de vista estructural las láminas basal y externa separan o aíslan el tejido conjuntivo de los tejidos epitelial, nervioso y muscular. El tejido conjuntivo –incluidos todos sus tejidos especializados, como el cartilaginoso y el óseo (con la excepción del tejido adiposo, porque sus células poseen una lámina externa)– puede considerarse un solo compartimiento continuo. En cambio, los epitelios, los músculos y los nervios están separados del tejido conjuntivo contiguo por láminas basales o externas interpuestas. Para que cualquier sustancia se pueda mover de un tejido a otro (o sea, de un compartimiento a otro) tiene que atravesar esta lámina.
- *Filtración.* El movimiento de sustancias desde el tejido conjuntivo y hacia él está regulado en parte por la lámina basal, en gran medida a través de cargas iónicas y espacios integrales. La filtración está bien caracterizada en el riñón, en donde el filtrado plasmático tiene que atravesar las láminas basales compuestas del endotelio capilar y de los podocitos contiguos para alcanzar el espacio urinario dentro del corpúsculo renal.
- *Armazón hística.* La lámina basal sirve como una guía o armazón durante la regeneración. Las células neoformadas o las prolongaciones celulares en crecimiento usan como guía la lámina basal que permanece después de la destrucción celular, lo que contribuye a mantener la arquitectura original del tejido. Por ejemplo, cuando se lesionan los nervios, un axón en crecimiento sólo establecerá uniones neuromusculares nuevas si la lámina externa permanece intacta después de la lesión. Las láminas basales tam-

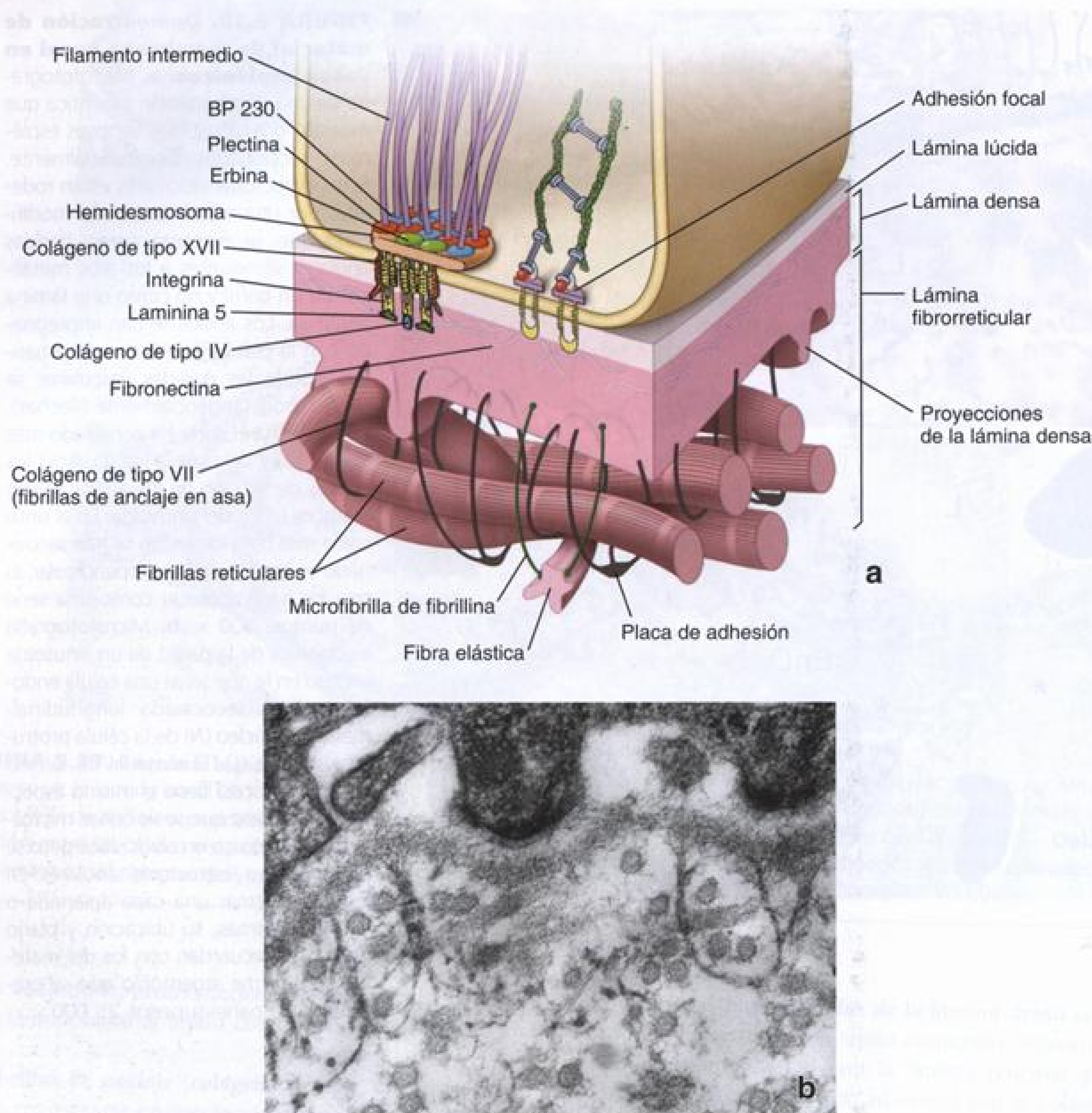


FIGURA 5.29. Representación esquemática y microfotografía electrónica de la región basal de una célula epitelial. a. En este diagrama se ilustran los componentes celulares y extracelulares que proveen adhesión entre las células epiteliales y el tejido conjuntivo subyacente. En el lado de la lámina basal que está en contacto con el tejido conjuntivo hay fibrillas de anclaje que se extienden desde la sustancia de la lámina basal hacia las fibrillas colágenas (reticulares) del tejido conjuntivo para proveer adherencia estructural en este sitio. En el lado que está en contacto con el epitelio, hay laminina (*verde*), colágeno de tipo XVII (*rojo*) e integrinas (*amarillo*) en la lámina lúcida y en la lámina densa y proveen adherencia entre la lámina basal y las placas de adhesión intracelulares de los hemidesmosomas. **b.** Esta microfotografía electrónica de la piel humana vista con gran aumento muestra la región basal de un queratinocito y la lámina basal subyacente. El espacio electronlúcido, la lámina lúcida ubicada justo debajo de la membrana celular basal, está ocupado por filamentos de anclaje formados por laminina-5 y moléculas de colágeno de tipo XVII. Los filamentos de anclaje tienen a su cargo la adhesión de la membrana celular basal a la lámina basal. Las fibras en asa que surgen de la lámina basal corresponden a las fibrillas de anclaje (colágeno de tipo VII) que vinculan esta estructura con las fibras reticulares (colágeno de tipo III) y con placas de adhesión situadas en la matriz extracelular. 200 000 ×. (Gentileza de Douglas R. Keene.)

bién permiten la migración celular en condiciones fisiológicas, pero actúan como barreras contra la invasión de células tumorales.

- *Regulación y señalización.* Muchas moléculas que se hallan en la lámina basal interaccionan con receptores de la superficie celular, lo que ejerce un efecto sobre el comportamiento de las células epiteliales durante la morfogénesis, el desarrollo fetal y la curación de las heridas por medio de la regulación de la forma, la proliferación, la diferenciación y la movilidad celular, lo mismo que de la expresión génica y la apoptosis. Por ejemplo, se ha descubierto hace poco que la lámina basal de las células endoteliales participa en la regulación de la angiogénesis tumoral.

Uniones entre células y matriz extracelular

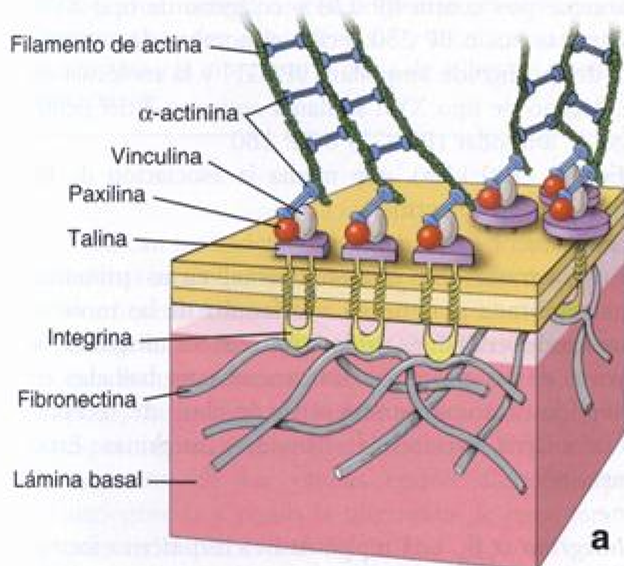
La organización de las células en un epitelio depende del sostén provisto por la matriz extracelular, sobre la cual se apoya la superficie basal de cada célula. Las ***uniones adherentes*** mantienen la integridad morfológica de la interfaz tejido epitelial-tejido conjuntivo. Las dos principales uniones adherentes son:

- ***Adhesiones focales*** (contactos focales), que fijan los filamentos de actina del citoesqueleto a la membrana basal.
- ***Hemidesmosomas,*** que fijan los filamentos intermedios del citoesqueleto a la membrana basal.

Además, las proteínas transmembrana ubicadas en la región celular basal (en su mayoría relacionadas con la familia de moléculas de adhesión a la que pertenecen las integrinas) interaccionan con la lámina basal.

Las adhesiones focales (contactos focales) crean un enlace dinámico entre el citoesqueleto de actina y las proteínas de la matriz extracelular

Las ***adhesiones focales*** forman un vínculo estructural entre el citoesqueleto de actina y las proteínas de la matriz extracelular. Tienen a su cargo la fijación de haces largos de filamentos de actina (fibras de estrés) a la lámina basal (*fig 5.30a*) y desempeñan un papel prominente durante los cambios dinámicos que ocurren en



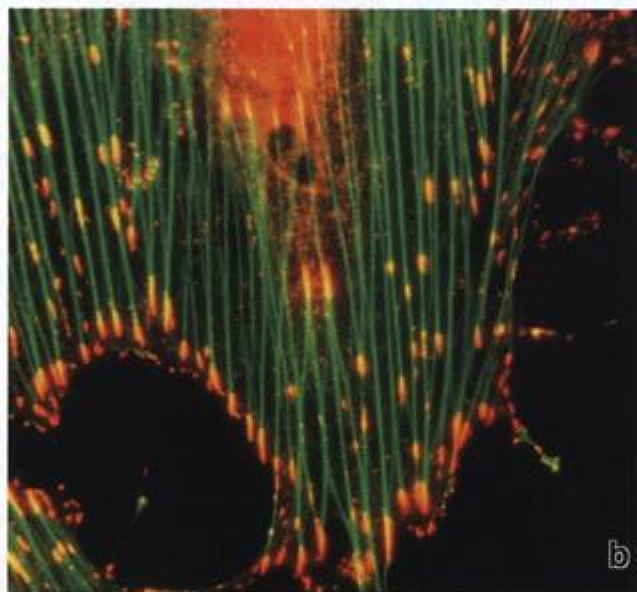


FIGURA 5.30. Estructura molecular de las adhesiones focales. a. Diagrama que ilustra la organización molecular de las adhesiones focales. En el lado citoplasmático obsérvese la distribución de las diferentes proteínas fijadoras de actina. Estas proteínas interaccionan con las integrinas, proteínas transmembrana cuyos dominios extracelulares se unen a proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina). **b.** Esta imagen se obtuvo por medio del microscopio de fluorescencia y muestra células cultivadas sobre una superficie cubierta de fibronectina teñidas con faloidina marcada con fluoresceína para ver los filamentos de actina (fibras de estrés) en *verde*. A continuación, mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta se marcaron las adhesiones focales con anticuerpo monoclonal primario contra fosfotirosinas y luego se detectaron con anticuerpo secundario marcado con rodamina (*rojo*). La fosfotirosina es un producto de la reacción de la tirosinocinasa en la cual esta enzima fosforila residuos de tirosina de las proteínas asociadas. La tirosinocinasa se halla estrechamente asociada con las moléculas de la adhesión focal; por lo tanto, la región en donde se forman adhesiones focales se marca con rojo. Obsérvese la relación entre las adhesiones focales y los filamentos de actina en la periferia celular. 3 000 ×. (Gentileza del Dr. Keith Burridge.)

las células epiteliales, por ejemplo, la migración de las células epiteliales en la reparación de las heridas. La remodelación coordinada del citoesqueleto de actina y la formación y el desmantelamiento controlados de las adhesiones focales son los fundamentos moleculares de la migración celular. Las adhesiones focales también aparecen en otras células no epiteliales, como los fibroblastos y las células musculares lisas.

En general las adhesiones focales poseen una cara citoplasmática a la que se unen los filamentos de actina, una región transmembrana de conexión y una cara extracelular que se une a las proteínas de la matriz extracelular. La familia principal de proteínas transmembrana que intervienen en las adhesiones focales es la de las ***integrinas***, que se concentran en cúmulos en las regiones donde pueden detectarse las uniones. En la cara citoplasmática las integrinas interaccionan con proteínas fijadoras de actina (α-actinina, vinculina, ***talina, paxilina***), lo mismo que con varias proteínas reguladoras, como la ***cinasa*** o ***tirosincinasa de la adhesión focal*** (fig. 5.30b). En el lado extracelular las integrinas se unen a glucoproteínas de la matriz extracelular, en general laminina y fibronectina.

Las adhesiones focales (contactos focales) desempeñan un papel importante en la percepción y la transmisión de señales desde el medio extracelular hacia el interior de la célula

Las adhesiones focales también son sitios importantes de percepción y transducción de señales. Son capaces de detectar fuerzas contráctiles o cambios mecánicos en la matriz extracelular y convertirlos en señales bioquímicas. Este fenómeno, conocido como ***mecanosensibilidad***, permite que las células modifiquen sus funciones mediadas por la adhesión en respuesta a estímulos mecánicos externos. Las integrinas transmiten estas señales hacia el interior de la célula, en donde afectan la migración, la diferenciación y la proliferación celulares. Varios estudios recientes indican que las proteínas de las adhesiones focales también sirven como punto de entrada común para las señales causadas por la estimulación de varias clases de receptores de factores de crecimiento.

Los hemidesmosomas aparecen en los epitelios que necesitan una adhesión estable y fuerte al tejido conjuntivo

Una variante de la unión adherente similar al desmosoma se encuentra en ciertos epitelios sujetos a la abrasión y a fuerzas mecánicas de cizallamiento que tenderían a separar las células epiteliales del tejido conjuntivo subyacente. Es típico que aparezca en la córnea, la piel y la mucosa de la cavidad oral, del esófago y de la vagina. En estos sitios parece que hubiera medio desmosoma, de ahí el nombre de ***hemidesmosoma***. Los hemidesmosomas se encuentran en la superficie celular basal, en donde proveen una adhesión mayor a la lámina basal (*fig. 5.31a*). Cuando se lo examina con el ME se comprueba que el hemidesmosoma exhibe una ***placa de adhesión intracelular*** en el lado citoplasmático de la membrana plasmática basal. La composición proteica de esta estructura es similar a la de la placa desmosómica dado que contiene una familia de proteínas ***similares a la desmoplaquina*** capaces de fijar los filamentos intermedios del citoesqueleto. En la placa hay tres proteínas principales:

- ***Plectina*** (450 kDa), que forma enlaces cruzados con los filamentos intermedios y los une a la placa de adhesión hemidesmosómica. Varios estudios recientes indican que la plectina también interacciona con los microtúbulos, los filamentos de actina y la miosina II. En consecuencia, la plectina une e integra todos los componentes del citoesqueleto.
- ***BP 230*** (230 kDa), que fija los filamentos intermedios a la placa de adhesión intracelular. La falta de proteína BP 230 funcional causa el penfigoide ampollar, una enfermedad que se caracteriza clínicamente por la formación de ampollas. En las personas que padecen esta enfermedad se detecta una concentración elevada de anticuerpos dirigidos contra los componentes del hemidesmosoma, lo que incluye anticuerpos contra BP 230 y colágeno de tipo XVII. Por esta razón BP 230 recibe el nombre de antígeno 1 del penfigoide ampollar (BPAG1) y la molécula de colágeno de tipo XVII se llama antígeno 2 del penfigoide ampollar (BPAG2) o BP 180.
- ***Erbina*** (180 kDa), que media la asociación de BP 230 con las integrinas.

En contraste con el desmosoma, cuyas proteínas transmembrana pertenecen a la familia de las moléculas calciodependientes conocidas como cadherinas, la mayoría de las proteínas transmembrana halladas en el hemidesmosoma pertenecen a la clase de receptores de matriz extracelular llamados integrinas. Estas comprenden:

- ***Integrina $\alpha_6\beta_4$***, una molécula heterodimérica formada por dos cadenas polipeptídicas. Su dominio extracelular se introduce en la lámina basal e interacciona con sus proteínas, incluidas las lamininas (laminina-5), por medio de entactina/nidógeno o la supraestructura perlecano-colágeno de tipo IV. En la superficie extracelular del hemidesmosoma las moléculas de laminina-5 forman ***filamentos de anclaje*** que se extienden desde las moléculas de integrina hacia la estructura de la membrana basal (fig. 5.31b). La interacción entre la laminina-5 y la integrina $\alpha_6\beta_4$ es indispensable para la formación del hemidesmosoma y para el mantenimiento de la adhesión epitelial. La mutación de los genes que

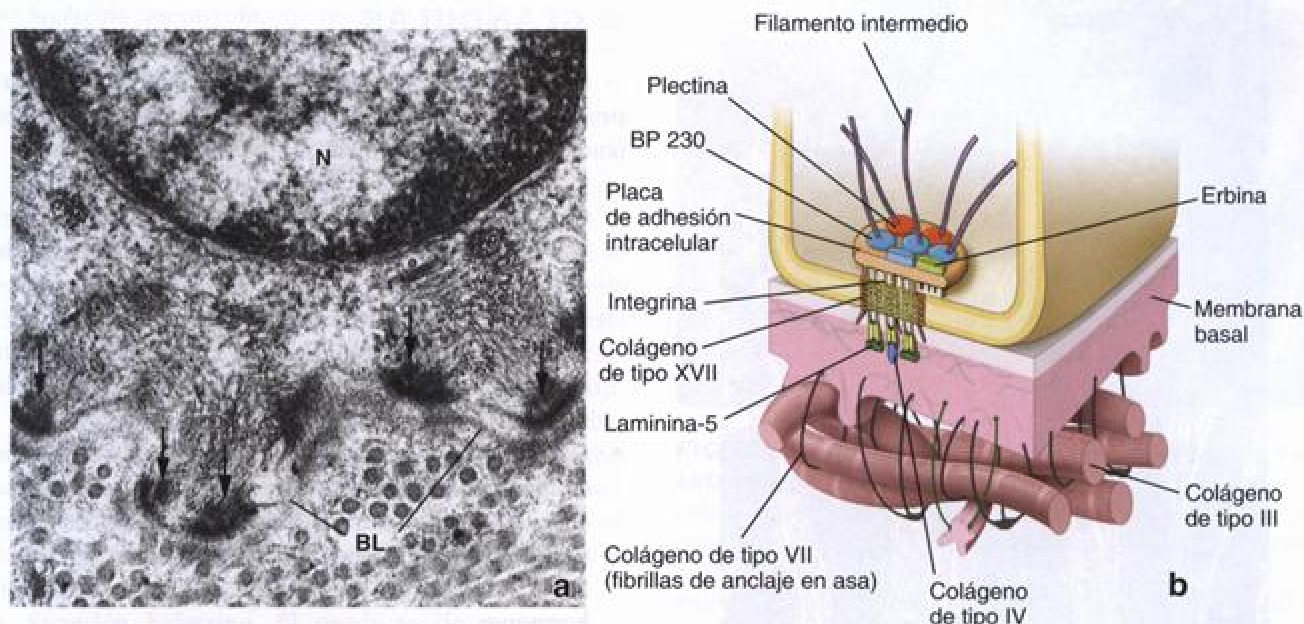


FIGURA 5.31. Estructura molecular del hemidesmosoma. a. Microfotografía electrónica de la superficie basal de una célula del epitelio de la mucosa gingival. Por debajo del núcleo (*N*) se ven filamentos intermedios que convergen hacia las placas de adhesión intracelulares (*flechas*) de los hemidesmosomas. Por debajo de la membrana plasmática están la lámina basal (*BL*) y fibrillas colágenas (reticulares) pertenecientes al tejido conjuntivo (en su mayor parte seccionadas transversalmente). 40 000 ×. **b.** Diagrama de la organización molecular de un hemidesmosoma. La placa de adhesión intracelular contiene plectina, BP 230 y erbina y está asociada con moléculas de adhesión transmembrana, como las que componen la familia de las integrinas y el colágeno transmembrana de tipo XVII. Obsérvese que los filamentos intermedios parecen originarse o terminar en la placa de adhesión intracelular. Las regiones extracelulares de las integrinas se unen a la laminina-5 y al colágeno del tipo IV. Con la ayuda de las fibrillas de anclaje (colágeno de tipo VII), la laminina y la integrina, la placa de adhesión queda asegurada a las fibras reticulares (colágeno de tipo III) de la matriz extracelular.

codifican las cadenas de la laminina-5 causa epidermólisis ampollar de la unión, otra enfermedad cutánea hereditaria.

- *Colágeno de tipo XVII* (BPAG2, BP 180), una molécula transmembrana (180 kDa) que regula la expresión y la función de la laminina-5. En los modelos experimentales el colágeno de tipo XVII inhibe la migración de las células endoteliales durante la angiogénesis y regula la migración de los queratinocitos en la piel (véase fig. 5.31b).
- *CD151* (32 kDa), una glucoproteína que participa en la acumulación de los receptores integrínicos para facilitar las interacciones célula-matriz extracelular.

A pesar de la semejanza de sus nombres, los *filamentos de anclaje* y las *fibrillas de anclaje* no son las mismas estructuras. Los filamentos de anclaje están formados sobre todo por moléculas de laminina-5 y colágeno del tipo XVII. Fijan la membrana celular basal de las células epiteliales a la lámina basal subyacente. Las fibrillas de anclaje están compuestas por colágeno de tipo VII y fijan la lámina basal a las fibras reticulares subyacentes (véase p. 139).

Modificaciones morfológicas de la superficie celular basal

Muchas células que transportan líquido tienen repliegues en su superficie basal. Los repliegues de la membrana aumentan mucho la extensión de la superficie de la región celular basal, lo que permite que haya más proteínas transportadoras y canales. Estas modificaciones de la superficie basal son prominentes en las células que participan en el transporte activo de moléculas, por ejemplo, en los túbulos proximales y distales de la nefrona renal (*fig. 5.32*) y en ciertos conductos excretores de las glándulas salivales. Es típico que las mitocondrias estén concentradas en esta ubicación basal con el fin de proveer la energía necesaria para el transporte activo. Las mitocondrias suelen estar orientadas verticalmente dentro de los pliegues. La orientación de las mitocondrias combinada con los repliegues de la membrana plasmática basal determina un aspecto estriado de la región basal de la célula cuando se la examina con el microscopio óptico. A causa de este fenómeno los conductos excretores de las glándulas salivales que poseen estas células reciben el nombre de ***conductos estriados***.



FIGURA 5.32. Repliegues basales. Microfotografía electrónica de la región basal de una célula de los túbulos renales que muestra los repliegues de la membrana plasmática y las mitocondrias alineadas que hay en el citoplasma celular basal a la altura de estos repliegues. 25 000 ×.

■ GLÁNDULAS

Las glándulas se clasifican típicamente en dos grupos principales según el destino de sus productos (*cuadro 5.4*):

- ***Glándulas exocrinas,*** que secretan sus productos hacia una superficie de modo directo o a través de tubos o conductos epiteliales que están comunicados con la superficie. Los conductos pueden transferir el material secretado sin alterarlo o pueden modificar la secreción al concentrarla o al añadirle o extraerle sustancias.
- ***Glándulas endocrinas,*** que carecen de sistema de conductos excretores. Secretan sus productos hacia el tejido conjuntivo, en donde se introducen en el torrente sanguíneo para alcanzar sus células diana. Los productos de las glándulas endocrinas se llaman ***hormonas.***

En algunos epitelios las células individuales secretan una sustancia que no llega al torrente sanguíneo sino que en lugar de eso afecta otras células dentro del mismo epitelio. La actividad secretora de este tipo se conoce como ***paracrina.*** El material de secreción alcanza las células diana por difusión a través del espacio extracelular o del tejido conjuntivo subyacente muy cercano.

Las células de las glándulas exocrinas tienen diferentes mecanismos de secreción

Las células de las glándulas exocrinas tienen tres mecanismos básicos de liberación de sus productos de secreción (véase el cuadro 5.4):

CUADRO 5.4 Tipos de glándulas

Glándulas exocrinas			Glándulas endocrinas	Glándulas paracrinas
Merocrina	Apocrina	Holocrina		

- *Secreción merocrina.* El producto de secreción es enviado a la superficie apical de la célula en vesículas limitadas por membrana. Allí las vesículas se fusionan con la membrana plasmática y vacían su contenido por exocitosis. Este es el mecanismo de secreción más común y se lo encuentra, por ejemplo, en las células acinosas pancreáticas.
- *Secreción apocrina.* El producto de secreción se libera en la porción apical de la célula dentro de una envoltura de membrana plasmática que está rodeada por una delgada capa de citoplasma. Este mecanismo de secreción se encuentra en la glándula mamaria de la lactancia, en la que permite la liberación de grandes gotas de lípidos hacia la leche. También existe en las glándulas apocrinas de la piel, en las glándulas ciliares (de Moll) del párpado y en las glándulas ceruminosas del conducto auditivo externo.
- *Secreción holocrina.* El producto de secreción se acumula dentro de la célula que madura y al mismo tiempo sufre una muerte programada. Tanto los productos de secreción como los detritos celulares se eliminan hacia la luz de la glándula. Este mecanismo se encuentra en las glándulas sebáceas de la piel y en las glándulas tarsales (de Meibomio) del párpado.

Las glándulas exocrinas se clasifican en unicelulares o multicelulares

Las ***glándulas unicelulares*** son las de estructura más sencilla. En las glándulas exocrinas unicelulares el componente secretor consiste en células individuales distribuidas entre otras células no secretoras. Un ejemplo típico es la célula caliciforme, una célula secretora de moco ubicada entre otras células cilíndricas (*fig. 5.33*). Las células caliciformes están ubicadas en el revestimiento superficial y las glándulas del intestino y en ciertos segmentos de las vías respiratorias.

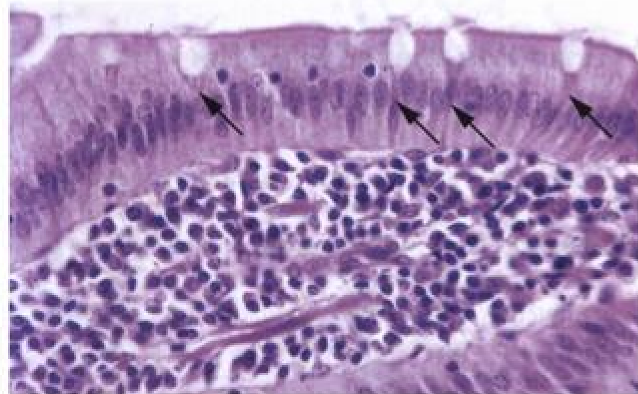


FIGURA 5.33. Glándulas unicelulares. Microfotografía del epitelio de la mucosa intestinal en la que pueden verse células caliciformes individuales (*flechas*) dispersas entre las células absortivas. Cada célula caliciforme puede considerarse una glándula unicelular, el tipo más simple de glándula exocrina. 350 ×.



FIGURA 5.34. Células mucosas superficiales del estómago. Microfotografía de la mucosa gástrica. Las células del epitelio de revestimiento, tanto de la superficie general como de las fositas o fovéolas (*F*), son mucíparas, es decir secretoras de moco. Todas estas células de las mucosa gástrica forman en conjunto la estructura glandular que recibe el nombre de superficie secretora. 260 ×.

Las ***glándulas multicelulares*** están compuestas por más de una célula y exhiben grados de complejidad variables. Su organización estructural permite subclasificarlas según la disposición de las células secretoras (parénquima) y según que haya ramificación de los conductos excretores o no la haya.

La forma de organización más sencilla de una glándula multicelular es la llamada ***superficie secretora***, en la que todas las células del epitelio, en general simple cilíndrico, cumplen una función secretora. Por ejemplo, el epitelio que reviste la superficie general del estómago y las fovéolas gástricas configura una superficie secretora de mucina (*fig. 5.34*).

Otras glándulas multicelulares forman invaginaciones tubulares típicas desde la superficie. La porción terminal, que contiene las células secretoras, se denomina ***adenómero***, mientras que la porción que comunica el adenómero con la superficie recibe el nombre de ***conducto excretor***. Si el conducto no es ramificado la glándula se llama ***simple;*** en cambio, si el conducto está ramificado la glándula sedenomina ***compuesta***. Cuando la porción secretora o adenómero tiene la forma de un tubo la glándula es ***tubular;*** si es redondeada u ovoide con una luz pequeña se llama ***acinosa*** y si es esferoidal con una luz más amplia se denomina ***alveolar***. Otra variedad es la glándula ***sacular***, cuyo ejemplo típico es la glándula sebácea, en la que el adenómero es de configuración irregular y la luz está ocluida por las células exfoliadas que constituyen el producto de secreción. Por último, cuando un adenómero tubular simple se enrolla para formar un ovillejo, la glándula se conoce con el nombre de ***glomerular*** (p. ej., glándulas sudorí-

paras ecrinas). Por supuesto, existen formas mixtas en las que las características de los adenómeros son intermedias (p. ej., glándulas ***tubuloacinosas*** o ***tubuloalveolares***). Además, las glándulas tubulares, como se mencionó antes, pueden ser rectas, enrolladas o ramificadas y las alveolares pueden ser simples o ramificadas. Está claro que en el organismo se encuentran diversas combinaciones de adenómeros y conductos excretores que forman las distintas glándulas. El *cuadro 5.5* presenta una clasificación y descripciones de las glándulas exocrinas.

Las glándulas mucosas y serosas se llaman así por el tipo de secreción que producen

Las células secretoras de las glándulas exocrinas asociadas con los diversos "tubos" del organismo, por ejemplo el tubo digestivo, las vías respiratorias y el aparato urogenital, con frecuencia se describen como ***mucosas***, ***serosas*** o mixtas.

Las secreciones mucosas son espesas y viscosas, mientras que las serosas son claras y acuosas. Las células caliciformes, las células secretoras de las glándulas salivales sublinguales y las células de la superficie secretora del estómago son ejemplos de células secretoras de moco. La índole mucosa de la secreción es consecuencia de la gran glucosilación de las proteínas constitutivas con oligosacáridos aniónicos. Por lo tanto los gránulos de mucinógeno, el producto de secreción dentro de la célula, son PAS positivos (véase fig. 5.21a). Sin embargo, estos gránulos son hidrosolubles y se pierden durante la preparación histológica de rutina. Por esta razón el citoplasma de las células mucosas parece estar vacío en los cortes de parafina teñidos con H-E. Otro rasgo característico de la célula mucosa es que su núcleo suele estar aplanado contra la membrana plasmática basal por la acción compresiva del producto de secreción acumulado (*fig. 5.35*).

En contraste con las células secretoras de moco, las células serosas producen secreciones proteicas no glucosiladas o con escasa glucosilación. Es típico que el núcleo sea redondeado u oval (*fig. 5.36*). El citoplasma apical suele teñirse intensamente con la eosina si los gránulos de secreción están bien conservados. El citoplasma perinuclear con frecuencia aparece basófilo como consecuencia del retículo endoplasmático rugoso abundante, una característica de las células que sintetizan proteínas de exportación.

En la glándula parótida y en el páncreas hay ***ácinos*** con células serosas. Los ácinos de algunas glándulas, como la glándula submaxilar (submandibular), contienen tanto células mucosas como células serosas. En los cortes histológicos de rutina las células serosas están más alejadas de la luz glandular y se disponen con una configuración de luna creciente o ***semiluna*** (semilunas de Giannuzzi o de von Ebner) en la periferia del ácino mucoso.

HISTOGÉNESIS DE LOS EPITELIOS

Las tres capas germinales del embrión en desarrollo contribuyen a la formación de los diversos epitelios.

Derivados ectodérmicos

Los derivados del ***ectodermo*** pueden dividirse en dos clases principales: los derivados del ectodermo de superficie y los derivados del neuroectodermo.

El ***ectodermo de superficie*** da origen a las estructuras siguientes:

- ***Epidermis*** y sus anexos (pelo, uñas, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y el parénquima y los conductos de las glándulas mamarias).
- ***Epitelios de la córnea*** y ***del cristalino*** del ojo.
- ***Órgano del esmalte*** y el ***esmalte dentario***.
- ***Componentes del oído interno***.
- ***Adenohipófisis*** (lóbulo anterior de la glándula hipófisis).

El ***neuroectodermo*** da origen a:

- El ***tubo neural*** y sus derivados (sistema nervioso central con el epéndimo, la glándula pineal, la neurohipófisis y el epitelio sensorial del ojo, el oído y la nariz).
- La ***cresta neural*** y sus derivados (componentes del sistema nervioso periférico como ganglios, nervios y células de la glía; células medulares de la glándula suprarrenal; células ***APUD*** [*a*mine *p*recursor *u*ptake and *d*ecarboxylation = que captan y descarboxilan precursores amínicos] del sistema neuroendocrino difuso; melanoblastos, que son los precursores de los melanocitos; y el mesénquima cefálico con sus derivados epiteliales, como el epitelio posterior de la córnea y el endotelio vascular).

Derivados mesodérmicos

El ***mesodermo*** da origen a las estructuras siguientes:

- ***Epitelio*** y ***tejido conjuntivo*** de los riñones, las vías urinarias y las gónadas.
- ***Mesotelio*** que tapiza las cavidades pericárdica, pleural y peritoneal.
- ***Endotelio*** que tapiza las cavidades del corazón y los vasos sanguíneos y linfáticos.
- ***Corteza suprarrenal***.
- ***Epitelio seminífero***, ***de las vías espermáticas*** y ***de los conductos genitales femeninos***.

Muchos de los epitelios más atípicos se originan en el mesodermo. Por ejemplo, las células de la corteza suprarrenal, las células de Leydig del testículo y las células luteínicas del ovario, todas componentes endocrinos,

CUADRO 5.5 Clasificación de las glándulas multicelulares

	Clasificación	Ubicación típica	Características
Glándulas compuestas	Tubular simple	Intestino grueso: glándulas del colon	La porción secretora de la glándula (adenómero) es un tubo recto formado en su mayor parte por células secretoras de moco (células caliciformes)
	Tubular simple enrollada (glomerular)	Piel: glándulas sudoríparas ecrinas	La porción secretora es una estructura tubular enrollada que está situada en la profundidad de la dermis
	Tubular simple ramificada	Estómago: glándulas mucosas del píloro	Las glándulas tubulares ramificadas con adenómeros amplios están formadas por células secretoras que producen un moco viscoso
	Acinosa simple	Uretra: glándulas parauretrales y periuretrales	Estas glándulas acinosas simples se desarrollan como evaginaciones del epitelio de transición y están formadas por una sola capa de células secretoras
	Acinosa ramificada	Estómago: glándulas mucosas del cardias	Estas glándulas acinosas ramificadas están formadas por células secretoras de moco; el único conducto, corto, se comunica en forma directa con la luz
Glándulas simples	Tubular compuesta	Duodeno: glándulas submucosas de Brunner	Estas glándulas tubulares compuestas con adenómeros retorcidos están situadas en la profundidad de la submucosa del duodeno
	Acinosa compuesta	Páncreas exocrino	Las glándulas acinosas compuestas con unidades secretoras redondeadas están formadas por células serosas de aspecto piramidal
	Tubuloacinosa compuesta	Glándula salival submandibular, glándula mamaria, glándula lagrimal	Las glándulas tubuloacinosas compuestas pueden tener adenómeros tubulares ramificados mucosos y adenómeros acinosos ramificados de tipo seroso; poseen casquetes serosos (semilunas)

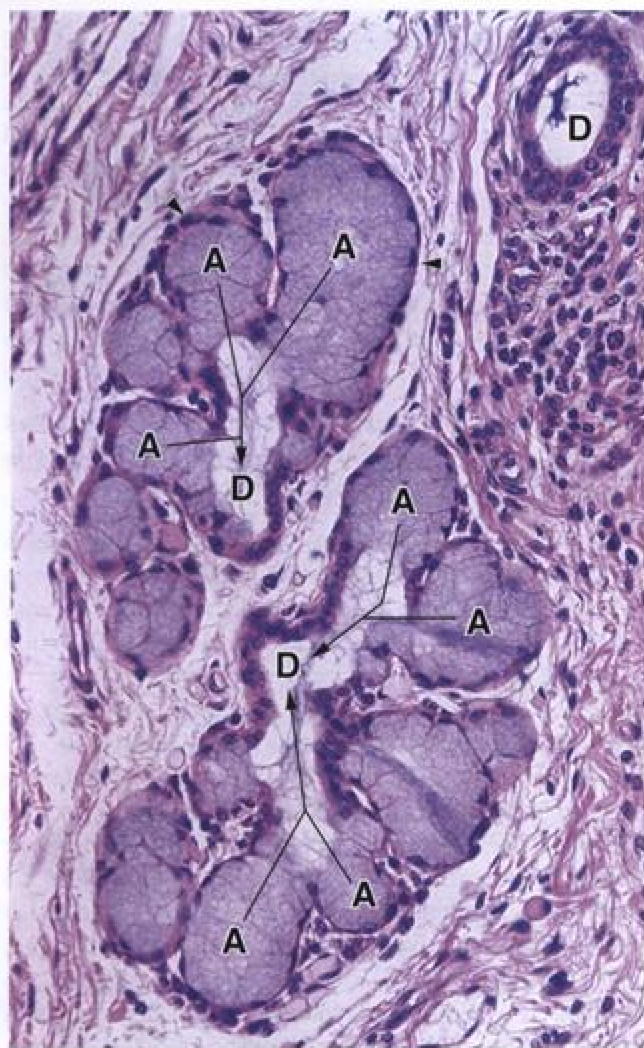


FIGURA 5.35. Glándula compuesta mucosa (secretora de moco). Microfotografía en la que se ven dos pequeños lobulillos de una glándula mucosa de la laringe. Cada uno exhibe el inicio de un conducto (*D*) hacia el cual se secreta la mucina (*flechas*). El límite entre las células secretoras individuales que forman el ácino (*A*) es difícil de discernir. Los núcleos (*puntas de flecha*) están aplanados contra la membrana celular basal, una característica típica de las glándulas secretoras de moco. El citoplasma está repleto de mucina que ha quedado durante la preparación del tejido y aparece teñida. 350 ×.

carecen de superficie libre, rasgo que no es característico de la mayoría de los epitelios. Aunque las células progenitoras de estos tejidos se hayan originado en una superficie libre o las células inmaduras hayan tenido una superficie libre en algún momento durante el desarrollo, las células maduras (diferenciadas) no revisten superficies ni poseen comunicación con superficies. El endotelio y el mesotelio también son diferentes de los epitelios derivados de las otras dos capas germinales porque no presentan continuidad ni comunicación con el exterior del cuerpo.

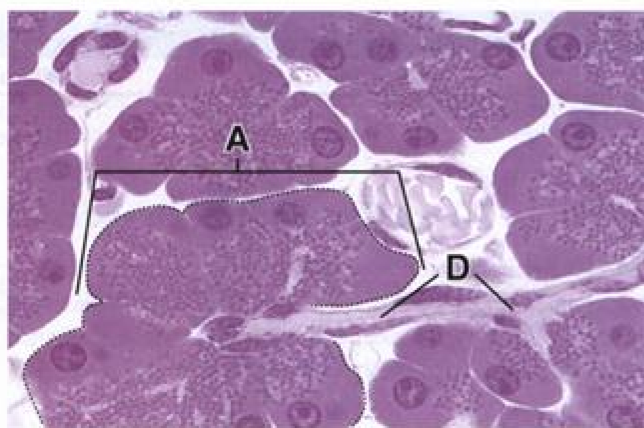


FIGURA 5.36. Glándula compuesta serosa (secretora de cimógeno). Microfotografía de un ácino pancreático (*A*) (delimitado por la *línea de puntos*) con su conducto excretor (*D*). Las pequeñas estructuras redondeadas dentro del citoplasma de las células acinosas son gránulos de cimógeno, el precursor del material de secreción almacenado. 320 ×.

Derivados endodérmicos

El *endodermo* (o entodermo) da origen a las estructuras siguientes:

- *Epitelio de las vías respiratorias.*
- *Epitelio del tubo digestivo* (con excepción de los epitelios de la cavidad oral y de la región anal, que son de origen ectodérmico).
- *Epitelio de las glándulas digestivas extramurales*, p. ej., hígado, páncreas y vesícula biliar.
- Componentes epiteliales de las ***glándulas tiroides*** y ***paratiroides*** y del ***timo***.
- *Epitelio de revestimiento de la cavidad timpánica* y *de la trompa auditiva* (*de Eustaquio*).

Las glándulas tiroides y paratiroides se desarrollan como invaginaciones epiteliales de la pared de la faringe que luego pierden su comunicación con ella. De modo similar, el timo se origina en el epitelio faríngeo, crece dentro del mediastino y al final también pierde su comunicación original con la faringe. En la *figura 5.37* se reseñan los derivados de las tres capas germinales.

RENOVACIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

La mayoría de las células epiteliales tienen un tiempo de vida finito menor que el del organismo como un todo

Los epitelios de revestimiento y los epitelios de

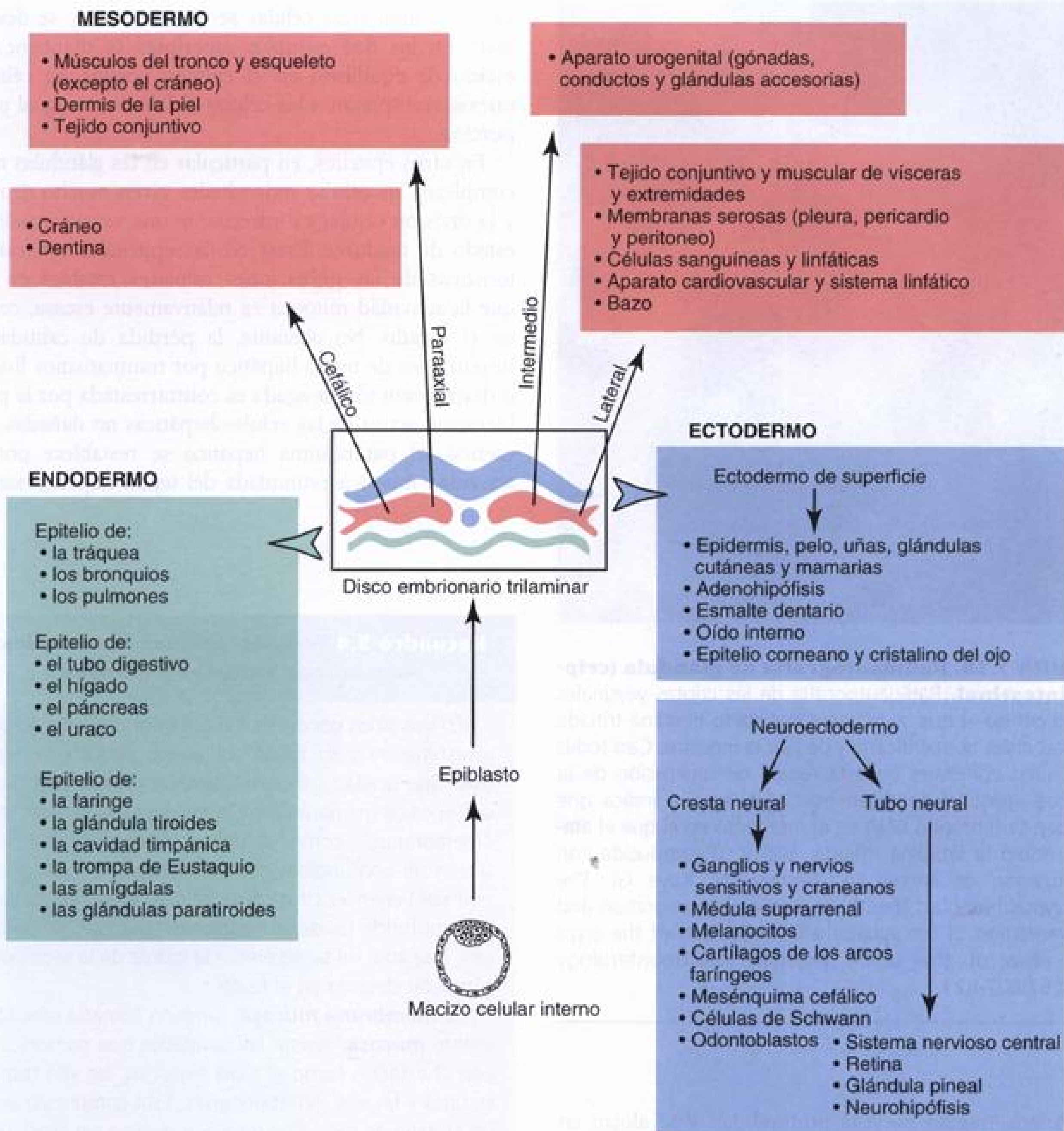


FIGURA 5.37. Derivados de las tres capas germinativas. Diagrama que reseña los derivados de las tres capas germinativas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo. (Basada en Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: WB Saunders, 1998.)

muchas glándulas simples pertenecen a una categoría de poblaciones celulares de renovación continua. El ritmo de recambio celular, es decir la proporción de reemplazo de las células, es característico de un epitelio específico. Por ejemplo, las células que revisten la mucosa del intestino delgado se renuevan cada 4 a 6 días en los seres humanos. Las células de reemplazo son producidas por la actividad mitótica de células madre autorrenovables en el fondo de las glándulas (criptas) intestinales (*fig. 5.38*). Luego las células resultantes de la mitosis migran y se diferencian en cuatro tipos celulares principales. Los enterocitos (células absortivas cilíndricas), las células caliciformes (secretoras de moco) y las células enteroendocrinas (secretoras de hormonas y reguladoras) continúan diferenciándose y madurando mientras migran por las vellosidades en dirección a la luz intestinal. La migración de estas células nuevas sigue hasta que alcanzan los extremos de las vellosidades, en donde sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz. El cuarto tipo celular, las células

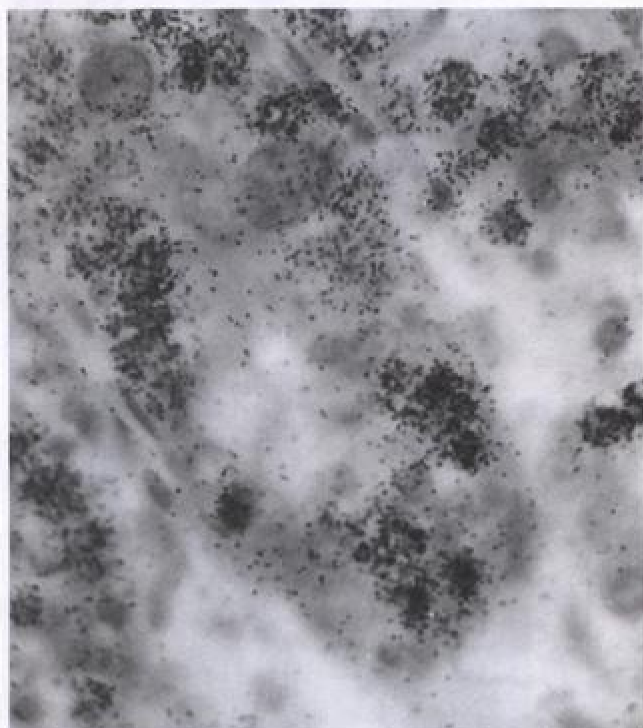


FIGURA 5.38. Radioautografía de glándula (cripta) intestinal. Radioautografía de las criptas yeyunales de un conejo al que se le había inyectado timidina tritiada 8 horas antes de sacrificarlo y de fijar la muestra. Casi todas las células epiteliales en esta región de replicación de la mucosa intestinal aparecen marcadas, lo que indica que estaban sintetizando DNA en el momento en el que el animal recibió la timidina tritiada. 600 ×. (Reproducida con autorización de Parker FG, Barnes EN, Kaye GI. The pericryptal fibroblast sheath. IV. Replication, migration and differentiation of the subepithelial fibroblasts of the crypt and villus of the rabbit jejunum. Gastroenterology 1974;67:607-621.)

de Paneth, migran hacia la profundidad y se alojan en el fondo de la cripta. El ***factor de transcripción Math1***, expresado en el epitelio intestinal, determina el destino de la célula. En las células predestinadas al linaje secretor (es decir las que se diferenciarán en células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth) hay un aumento de la expresión de Math1. La inhibición de la expresión de Math1 es la característica de la vía de desarrollo por defecto hacia células intestinales absortivas (enterocitos).

De un modo similar, el epitelio estratificado plano de la piel se reemplaza en la mayoría de los sitios en un período de alrededor de 28 días. Las células de la capa basal de la epidermis, que forman el bien llamado ***estrato basal*** o ***germinativo,*** sufren mitosis para hacer efectiva la renovación celular. Conforme se diferencian, estas células son empujadas hacia la superficie por las células nuevas que se van produciendo en el estrato basal. Al final estas células se queratinizan y se descaman. En los dos ejemplos anteriores se mantiene un estado de equilibrio en el epitelio porque las células nuevas reemplazan a las células exfoliadas en igual proporción.

En otros epitelios, en particular en las glándulas más complejas, las células individuales viven mucho tiempo y la división celular es infrecuente una vez alcanzado el estado de madurez. Estas células epiteliales son características de las poblaciones celulares estables en las que la actividad mitótica es relativamente escasa, como en el hígado. No obstante, la pérdida de cantidades importantes de tejido hepático por traumatismos físicos o destrucción tóxica aguda es contrarrestada por la proliferación activa de las células hepáticas no dañadas. En esencia, el parénquima hepático se restablece por la actividad mitótica estimulada del tejido hepático sano.

Recuadro 5.4 Consideraciones funcionales: membranas mucosas y serosas

En dos sitios generales del organismo el epitelio de revestimiento y su tejido conjuntivo subyacente forman una unidad funcional llamada ***membrana.*** Los dos tipos de membrana son la ***mucosa*** y la ***serosa***. Las "membranas", como se utiliza el término aquí, no deben ser confundidas con las membranas biológicas que contienen el citoplasma celular, ni tampoco hay que confundir las denominaciones "mucosa" y "serosa", que aquí no se refieren a la índole de la secreción glandular descrita en el texto.

La ***membrana mucosa***, también llamada sencillamente ***mucosa***, reviste las cavidades que comunican con el exterior, como el tubo digestivo, las vías respiratorias y las vías genitourinarias. Está compuesta por un epitelio de superficie (con glándulas o sin ellas), un tejido conjuntivo de sostén denominado ***lámina propia***, una membrana basal que separa el epitelio de la lámina propia y a veces, como estrato más profundo, una capa de músculo liso llamada ***muscular de la mucosa***.

La ***membrana serosa***, o sólo ***serosa***, tapiza las cavidades peritoneal, pericárdica y pleural. Estas cavidades del cuerpo en general se describen como cerradas, aunque en la mujer la cavidad peritoneal comunica con el exterior a través de las trompas uterinas, el útero y la vagina. Desde el punto de vista estructural la serosa está compuesta por un epitelio de revestimiento llamado ***mesotelio***, un tejido conjuntivo de sostén y una membrana basal entre ambos. Las membranas serosas no contienen glándulas y el líquido de su superficie es acuoso.

6 Tejido conjuntivo

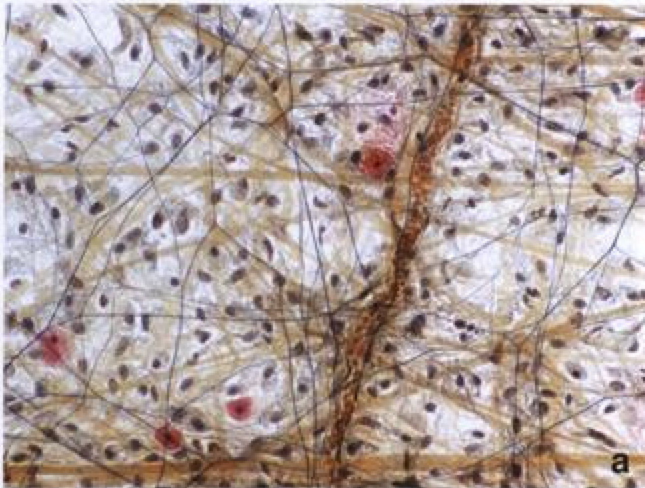
ESTRUCTURA Y FUNCIÓN GENERALES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo comprende un grupo diverso de células incluidas en una matriz extracelular histoespecífica

En general el *tejido conjuntivo* está compuesto por células y una *matriz extracelular* que contiene fibras, sustancia fundamental y líquido hístico. Forma un compartimiento vasto y continuo por todo el cuerpo que está separado por láminas basales de los diversos epitelios y por las láminas externas de las células musculares y de las células de sostén del sistema nervioso periférico.

Los diferentes tipos de tejido conjuntivo tienen una variedad de funciones

Las funciones de los diversos tejidos conjuntivos reflejan los tipos de células y fibras que hay en el tejido y el carácter de la sustancia fundamental en la matriz extracelular. Por ejemplo, en el tejido conjuntivo laxo hay muchos tipos celulares diferentes (*fig. 6.1*). Un tipo, el fibroblasto, produce las fibras extracelulares que desempeñan un papel estructural en el tejido. También produce y mantiene la sustancia fundamental. Otros tipos celulares, como los linfocitos, los plasmocitos, los macrófagos y los eosinófilos, están asociados con el sistema de defensa del organismo y funcionan en la sustancia fundamental del tejido. En cambio el tejido óseo, otra forma de tejido conjuntivo, sólo tiene un tipo celular principal, el osteocito. Esta célula produce el gran volumen de fibras que contie-



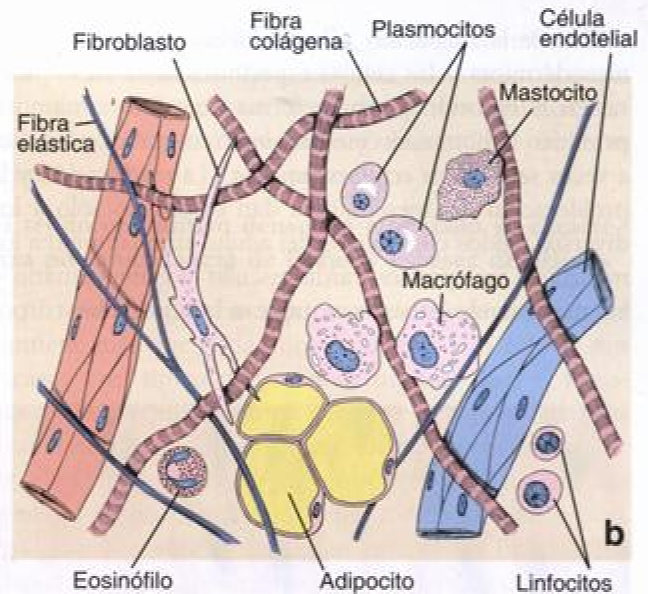


FIGURA 6.1. Tejido conjuntivo laxo. a. Microfotografía de un montaje entero de mesenterio teñido con hematoxilina de Verhoeff para que se vean los núcleos y las fibras elásticas; la coloración de contraste consiste en safranina, que permite identificar los gránulos de los mastocitos (células cebadas), y naranja G, que sirve para teñir otras estructuras proteicas (en particular las fibras colágenas). Las fibras elásticas aparecen como delicadas estructuras filiformes largas y ramificadas, de color azul oscuro o negras, sin un principio ni un fin discernibles. Las fibras colágenas son bastante más gruesas que las fibras elásticas y se ven como siluetas largas y rectas, teñidas de color anaranjado. La mayor parte de los núcleos visibles supuestamente corresponden a fibroblastos. También hay núcleos que pertenecen a otros tipos celulares, por ejemplo, linfocitos, plasmocitos y macrófagos, pero no pueden identificarse. Los mastocitos se reconocen por los gránulos de color rojo brillante que hay en su citoplasma. Obsérvese el vaso sanguíneo de pequeño calibre repleto de eritrocitos. 150 ×. **b.** Representación esquemática que ilustra los componentes del tejido conjuntivo laxo. Nótese la asociación de los diferentes tipos celulares con la matriz extracelular circundante, que contiene vasos sanguíneos y distintos tipos de fibras.

ne el tejido óseo. Una característica singular del tejido óseo es que sus fibras están organizadas en un modelo específico y se calcifican para conseguir la dureza típica de este tejido. De modo similar, en los tendones y en los ligamentos las fibras son la característica prominente del tejido. Estas fibras se hallan dispuestas en fascículos paralelos muy juntos para lograr la resistencia máxima.

La clasificación del tejido conjuntivo tiene su fundamento en la composición y la organización de sus componentes celulares y extracelulares y en sus funciones

Bajo el nombre *tejido conjuntivo* se incluye una gran variedad de tejidos con propiedades funcionales diferentes pero con ciertas características comunes que permiten agruparlos. Por razones de conveniencia se clasifican de manera que reflejen estas características. En el *cuadro 6.1* se presenta una clasificación de los principales tipos y subtipos de tejidos conjuntivos.

■ TEJIDO CONJUNTIVO EMBRIONARIO

El mesénquima embrionario da origen a los diversos tejidos conjuntivos del organismo

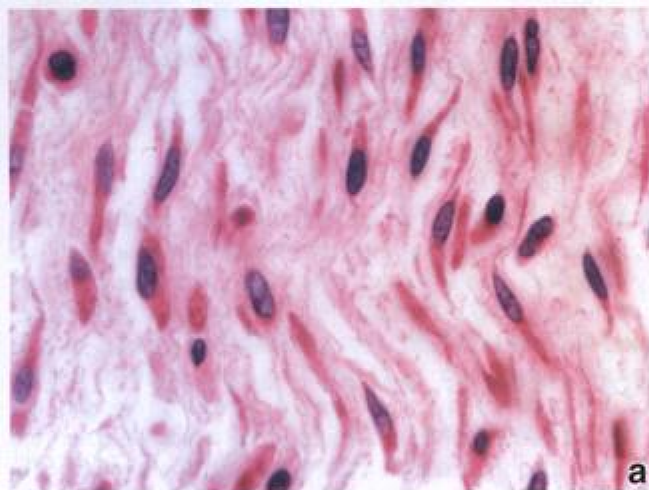
El *mesodermo*, la capa media del disco embrionario trilaminar, da origen a casi todos los tejidos conjuntivos del organismo. Una excepción es la región de la cabeza, en donde ciertas células progenitoras derivan del ectodermo a través de las células de la cresta neural. Por

CUADRO 6.1 Clasificación del tejido conjuntivo

Tejido conjuntivo embrionario	
Tejido conjuntivo mesenquimático	Tejido conjuntivo mucoso
Tejido conjuntivo del adulto	
Tejido conjuntivo laxo	No modelado
Tejido conjuntivo denso	Modelado
Tejido conjuntivo especializado[a]	
Tejido cartilaginoso (capítulo 7)	Tejido sanguíneo (capítulo 10)
Tejido óseo (capítulo 8)	Tejido hemopoyético (capítulo 10)
Tejido adiposo (capítulo 9)	Tejido linfático (capítulo 14)

[a]Antes el tejido elástico y el tejido reticular se separaban como categorías del tejido conjuntivo especializado. Suelen citarse como ejemplos de tejido elástico ciertos ligamentos asociados con la columna vertebral y la túnica media de las arterias elásticas. El rasgo identificatorio del tejido reticular es la presencia de fibras reticulares y células reticulares, que en conjunto forman una red tridimensional. Este tejido reticular sirve como estroma de los órganos hemopoyéticos (específicamente de la médula ósea roja) y los linfáticos (ganglios linfáticos y bazo, pero no el timo).

medio de la migración y la proliferación de las células mesodérmicas y las células específicas de la cresta neural en el embrión joven se forma un tejido conjuntivo primitivo denominado ***mesénquima*** (en la región cefálica a veces se lo llama ***ectomesénquima***). La maduración y la proliferación del mesénquima dan origen no sólo a los diversos tejidos conjuntivos del adulto sino también a los músculos, los aparatos cardiovascular y genitourinario y las membranas serosas que tapizan las cavidades corporales. La manera en que las células mesenquimáticas proliferan y se organizan determina el tipo de tejido conjuntivo maduro que se formará en un sitio dado.



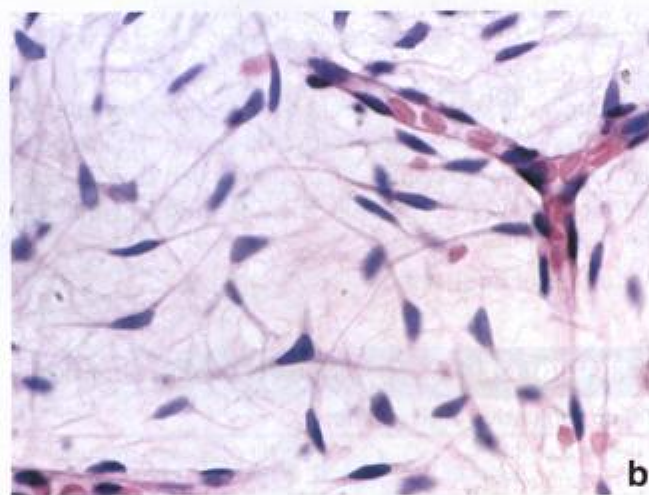


FIGURA 6.2. Tejido conjuntivo embrionario. a. Microfotografía de tejido mesenquimático de un feto en desarrollo teñido con H-E. Aunque desde el punto de vista morfológico aparecen como una población homogénea, las células mesenquimáticas dan origen a células que se diferenciarán en tipos celulares diversos. Sus prolongaciones citoplasmáticas con frecuencia le imparten a la célula un aspecto ahusado o fusiforme. El componente extracelular del tejido contiene fibras reticulares escasas y sustancia fundamental abundante. 480 ×. **b.** Microfotografía de la gelatina de Wharton del cordón umbilical teñida con H-E. La gelatina de Wharton es una sustancia fundamental especializada de carácter casi gelatinoso que ocupa los grandes espacios intercelulares ubicados entre las células mesenquimáticas fusiformes. 480 ×.

El tejido conjuntivo embrionario está en el embrión y en el cordón umbilical

El tejido conjuntivo embrionario se clasifica en dos subtipos:

- *Tejido conjuntivo mesenquimático.* Se encuentra principalmente en el embrión y contiene células fusiformes pequeñas de aspecto bastante uniforme (*fig. 6.2a*). Las células tienen prolongaciones que entran en contacto con prolongaciones similares de células vecinas para formar una red celular tridimensional. En los puntos de contacto entre las prolongaciones de las células hay uniones de hendidura (nexos). El espacio extracelular está ocupado por sustancia fundamental viscosa. Hay fibras colágenas (reticulares) pero son muy finas y relativamente escasas. La escasez de fibras colágenas concuerda con el poco estrés físico a que está sometido el feto en desarrollo.
- *Tejido conjuntivo mucoso.* Se halla en el cordón umbilical y está compuesto por una matriz extracelular especializada gelatinosa cuya sustancia fundamental con frecuencia recibe el nombre de ***gelatina de Wharton***. Las células fusiformes contenidas en la matriz están muy separadas y se parecen mucho a los fibroblastos en el cordón umbilical de término (p. ej., las prolongaciones citoplasmáticas son delgadas y difíciles de ver en los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina [H-E]). La matriz ocupa grandes espacios intercelulares ubicados entre fibras colágenas finas y onduladas (*fig. 6.2b*).

TEJIDO CONJUNTIVO DEL ADULTO

Los tejidos conjuntivos que pertenecen a esta categoría se dividen en dos subtipos generales:

- *Tejido conjuntivo laxo*, también llamado a veces *tejido areolar*.
- *Tejido conjuntivo denso*, que además puede subclasificarse en dos tipos básicos según la organización de sus fibras colágenas: ***tejido conjuntivo denso no modelado*** y ***tejido conjuntivo denso modelado***.

El tejido conjuntivo laxo se caracteriza por tener fibras poco ordenadas y una abundancia de células de tipos diversos

El ***tejido conjuntivo laxo*** es un tejido conjuntivo celular con fibras colágenas delgadas y relativamente escasas (*fig. 6.3*). En cambio, la sustancia fundamental es abundante y, de hecho, ocupa más volumen que las fibras. Tiene una consistencia de viscosa a gelatinosa y

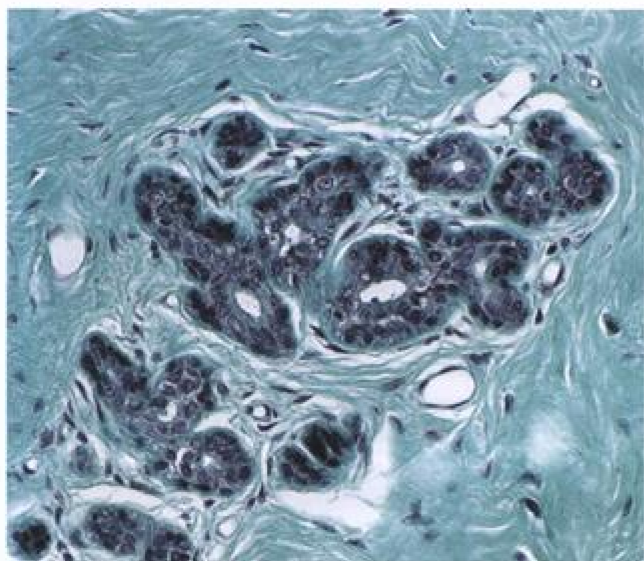


FIGURA 6.3. Tejido conjuntivo laxo y denso no modelado. Microfotografía en la que se comparan los tejidos conjuntivos laxo y denso no modelado de la glándula mamaria en un preparado teñido con la técnica tricrómica de Masson. En el centro, el tejido conjuntivo laxo rodea el epitelio glandular. El tejido conjuntivo laxo está compuesto por fibras colágenas de disposición ondulada y muchas células. Obsérvese la gran cantidad de núcleos visible con este aumento escaso. En los ángulos superior izquierdo e inferior derecho de la fotografía aparece el tejido conjuntivo denso no modelado. A diferencia de lo que se ve en el tejido conjuntivo laxo, en el conjuntivo denso hay pocos núcleos. Sin embargo, el colágeno es mucho más abundante y está compuesto por fibras muy gruesas. 100 ×.

desempeña un importante papel en la difusión del oxígeno y las sustancias nutritivas desde los vasos pequeños que transcurren por este tejido conjuntivo así como en la difusión del dióxido de carbono y los desechos metabólicos hacia los mismos vasos.

El tejido conjuntivo laxo se encuentra principalmente debajo de los epitelios que tapizan la superficie externa del cuerpo y que revisten cavidades internas. También se asocia con el epitelio de las glándulas y rodea los vasos sanguíneos más pequeños (lámina 4, figs. 1 y 2, p. 193). Por ende, este tejido es el primer sitio donde los agentes patógenos (p. ej., las bacterias), que se han colado a través de una superficie epitelial pueden ser atacados y destruidos por células del sistema inmunitario. La mayor parte de los tipos celulares del tejido conjuntivo laxo consisten en células errantes transitorias que migran desde los vasos sanguíneos locales en respuesta a estímulos específicos. En consecuencia, este tejido es el sitio de las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Durante estas reacciones el tejido conjuntivo laxo puede sufrir una tumefacción considerable (edema). En las regiones del organismo en donde la presencia de sustancias extrañas es continua se mantienen grandes poblaciones de células defensivas. Por ejemplo la ***lámina propia***, el tejido conjuntivo laxo de las membranas mucosas, como las de los aparatos respiratorio y digestivo, contiene gran cantidad de estas células.

El tejido conjuntivo denso no modelado se caracteriza por abundancia de fibras y escasez de células

El *tejido conjuntivo denso no modelado* o *irregular* contiene más que nada fibras colágenas. Las células son escasas y es típico que sean de un solo tipo, el fibroblasto. Este tejido también contiene una cantidad relativamente escasa de sustancia fundamental (lámina 4, fig. 1, p. 193). Dada su gran proporción de fibras colágenas el tejido conjuntivo denso no modelado provee una gran resistencia. Lo típico es que las fibras estén dispuestas en haces orientados en varias direcciones diferentes (de ahí la denominación "irregular"), que resisten las fuerzas tensoras que actúan sobre órganos y estructuras. Los órganos huecos (p. ej., intestino) poseen una capa bien definida de tejido conjuntivo denso no modelado llamada ***submucosa*** en la que los haces de fibras transcurren en planos variables. Esta disposición permite que el órgano resista el estiramiento y la distensión excesivos. De un modo similar, la piel contiene una capa relativamente gruesa de tejido conjuntivo denso no modelado en la dermis, llamada ***capa reticular*** o ***profunda*** de la dermis. Esta capa provee resistencia contra el desgarro como consecuencia de las fuerzas de estiramiento desde direcciones diferentes.

El tejido conjuntivo denso modelado se caracteriza por tener células y fibras ordenadas en haces paralelos muy juntos

El ***tejido conjuntivo denso modelado*** o ***regular*** es el principal componente funcional de los ***tendones***, los ***ligamentos*** y las ***aponeurosis***. Como en el tejido conjuntivo denso no modelado, las fibras del tejido conjuntivo denso modelado son la característica prominente y hay muy poca sustancia fundamental. Sin embargo, en el tejido conjuntivo denso modelado las fibras se hallan dispuestas en haces paralelos y están muy juntas para proveer la resistencia máxima. Las células que producen y mantienen las fibras están comprimidas y alineadas entre los haces de fibras.

- ***Tendones.*** Son bandas o cordones conjuntivos que unen el músculo al hueso. Están compuestos por haces paralelos de fibras colágenas entre los cuales se encuentran hileras de fibroblastos llamados ***tendinocitos*** (*fig.* 6.4 y lámina 5, fig. 2, p. 195). Los tendinocitos están rodeados por una matriz celular especial que los separa de las fibrillas de colágeno. En los cortes transversales de tendones teñidos con H-E los tendinocitos tienen aspecto estrellado. En las microfotografías electrónicas de transmisión de cor-

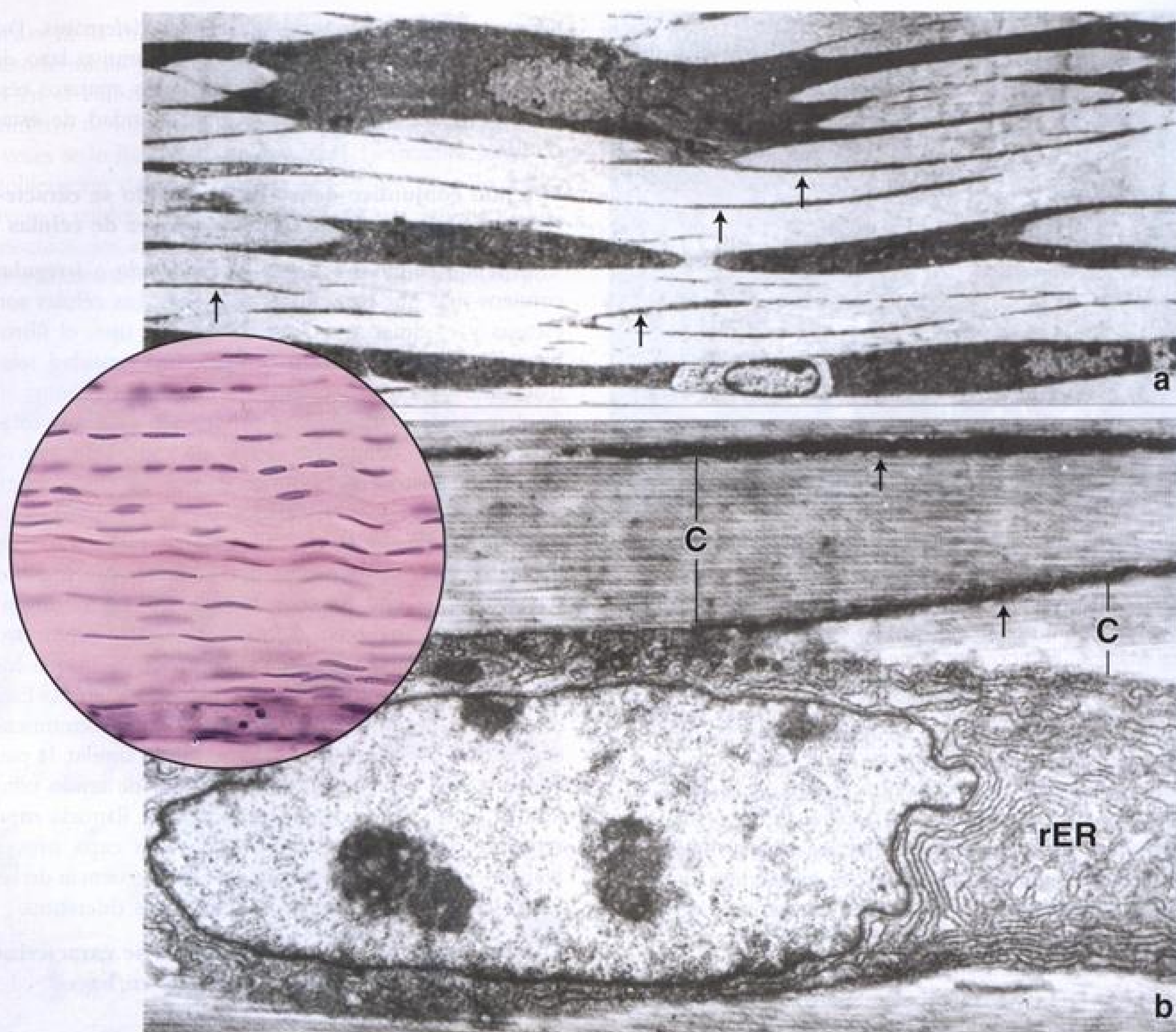


FIGURA 6.4. Tejido conjuntivo denso modelado (tendón). a. Microfotografía electrónica de un tendón visto con poco aumento que muestra los tendinocitos (fibroblastos) y sus prolongaciones delgadas (*flechas*) entre los haces de colágeno. 1 600 ×. **b.** Tendinocito visto con más aumento en el que se nota un retículo endoplasmático rugoso (rER) abundante. Las fibras colágenas (*C*) se ven compuestas por fibrillas colágenas muy juntas. Las *flechas* señalan las prolongaciones de los tendinocitos. 9 500 ×. **Círculo en color.** Microfotografía óptica de un tendón. Obsérvese la disposición regular y ordenada de los haces de fibras colágenas. Los tendinocitos se alinean en hileras entre las fibras colágenas. 200 ×. (Microfotografías electrónicas modificadas de Rhodin J. Histology. Nueva York: Oxford University Press, 1974.)

tes paralelos al eje longitudinal de los tendones se ve que las prolongaciones citoplasmáticas de la célula se ubican entre las fibras y se presentan como láminas delgadas de citoplasma. Sin embargo, en la mayoría de los cortes longitudinales teñidos con H-E sólo se distinguen las hileras de núcleos basófilos aplanados típicos de los tendinocitos. Las láminas de citoplasma que se extienden desde el cuerpo de los tendinocitos no suelen ser visibles en los cortes longitudinales teñidos con H-E porque se confunden con las fibras colágenas. La sustancia del tendón está rodeada por una delgada cápsula de tejido conjuntivo, el ***epitendón,*** en la cual las fibras colágenas no están tan bien ordenadas (lámina 5, fig. 1). Es típico que el tendón esté subdividido en fascículos por el ***endotendón,*** una extensión conjuntiva del epitendón. Contiene los pequeños vasos sanguíneos y los nervios del tendón.

- ***Ligamentos.*** Estos, como los tendondes, están compuestos por fibras y fibroblastos dispuestos en forma paralela. No obstante, las fibras de los ligamentos están ordenadas con una regularidad menor que las de los tendones. Los ligamentos unen un hueso con otro, lo que en algunos sitios, como la columna ver-

tebral, requiere cierto grado de elasticidad. Aunque la fibra extracelular más abundante de la mayoría de los ligamentos es la colágena, algunos de los que están asociados con la columna vertebral (p. ej., ligamentos amarillos) contienen muchas más fibras elásticas y menos fibras colágenas. Estos ligamentos se denominan **ligamentos elásticos**.

- *Aponeurosis*. Se parecen a tendones anchos y aplanados. En lugar de ser fibras dispuestas en haces paralelos las fibras de las aponeurosis se organizan en capas múltiples. Los haces de fibras colágenas de una capa tienden a disponerse en un ángulo de 90° con respecto a los haces de las capas vecinas. Las fibras de cada una de las capas están ordenadas en agrupaciones regulares; en consecuencia, se trata de un tejido conjuntivo denso modelado. Esta ***disposición ortogonal*** también aparece en la córnea del ojo y se cree que es responsable de su transparencia.

■ FIBRAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las fibras del tejido conjuntivo son de tres tipos principales

Las fibras del tejido conjuntivo están presentes en cantidades que varían según las necesidades estructurales y la función del tejido en el que se ubiquen. Cada tipo de fibra es producido por los fibroblastos y está compuesto por proteínas de cadenas peptídicas largas. Los tipos de fibras del tejido conjuntivo son:

- *Fibras colágenas*
- *Fibras reticulares*
- *Fibras elásticas*

Fibras y fibrillas colágenas

Las fibras colágenas son el tipo más abundante de fibras del tejido conjuntivo

Las ***fibras colágenas*** son flexibles y tienen una resistencia tensora notable. Si se las examina con el microscopio óptico aparecen típicamente como estructuras onduladas de espesor variable y longitud indeterminada. Se tiñen bien con la eosina y otros colorantes ácidos. También se pueden colorear con el azul de anilina, utilizado en la técnica tricrómica de Mallory para tejido conjuntivo, o con el verde luz, usado en la técnica de Masson.

Con la microscopia electrónica de transmisión (MET) las fibras colágenas aparecen como haces de subunidades filamentosas finas. Estas subunidades son las ***fibrillas colágenas*** (*fig. 6.5*). Dentro de una fibra individual las fibrillas colágenas tienen un diámetro



FIGURA 6.5. Fibrillas colágenas en tejido conjuntivo denso no modelado. Microfotografía electrónica del tejido conjuntivo denso no modelado de la cápsula testicular de un varón joven. Las fibrillas colágenas se reúnen en algunas regiones (*X*) para formar haces bastante gruesos, mientras que en otras se encuentran más dispersas. 9 500 ×. **Detalle.** Cortes longitudinales de fibrillas colágenas de la misma muestra vistas con más aumento. Obsérvese el modelo de bandas transversales. Las *flechas* indican la periodicidad de 68 nm con que se repiten las bandas. 75 000 ×.



FIGURA 6.6. Fibrillas colágenas en tejido conjuntivo denso modelado. Esta imagen de fibrillas de colágeno de tipo I en el tejido conjuntivo, obtenida con el microscopio de fuerza atómica, permite ver el modelo de bandas transversales en la superficie de las fibrillas. Obsérvese la orientación desordenada de las fibrillas colágenas que están superpuestas y se entrecruzan en la matriz extracelular del tejido conjuntivo. 65 000 ×. (Gentileza de la Dra. Gabriela Bagordo, JPK Instruments AG, Berlín, Alemania.)

relativamente uniforme. Sin embargo, en diferentes sitios y en diferentes etapas del desarrollo las fibrillas no son del mismo tamaño. En los tejidos inmaduros o embrionarios el diámetro de las fibrillas puede no ser mayor que 15 a 20 nm. En el tejido conjuntivo denso modelado de los tendones o de otras estructuras sujetas a una tensión considerable las fibrillas colágenas miden hasta 300 nm de diámetro.

Las fibrillas colágenas exhiben un patrón de bandas transversales con una periodicidad de 68 nm

Cuando las fibrillas colágenas teñidas con osmio u otros metales pesados se examinan con el MET exhiben una secuencia de bandas transversales espaciadas que se repite cada 68 nm en toda su longitud (fig. 6.5, detalle). Este modelo o patrón regular de bandas también puede verse en la superficie de las fibrillas colágenas cuando se las examina con el microscopio de fuerza atómica (MFA; *fig.* 6.6). El patrón de bandas es un reflejo de la estructura en subunidades de la fibrilla y, específicamente, del tamaño y la forma de la molécula de colágeno y de la disposición de las moléculas que forman la fibrilla (*fig.* 6.7). La ***molécula de colágeno*** (que antes se llamaba ***tropocolágeno***) mide alrededor de 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro y tiene una cabeza y una cola. Al formar la fibrilla las moléculas de colágeno se alinean cabeza con cola en hileras que se superponen, con brechas entre las moléculas de cada hilera y un desfase de un cuarto de molécula entre las hileras contiguas. Estas brechas pueden verse muy bien con el MFA (*fig.* 6.6). La resistencia de la fibrilla es consecuencia de los enlaces covalentes que hay entre las moléculas de colágeno de hileras contiguas y no de las uniones cabeza con cola entre las moléculas de una hilera. El patrón de bandas transversales que se ve con el MET (véase el detalle de la figura 6.5) es causado principalmente por

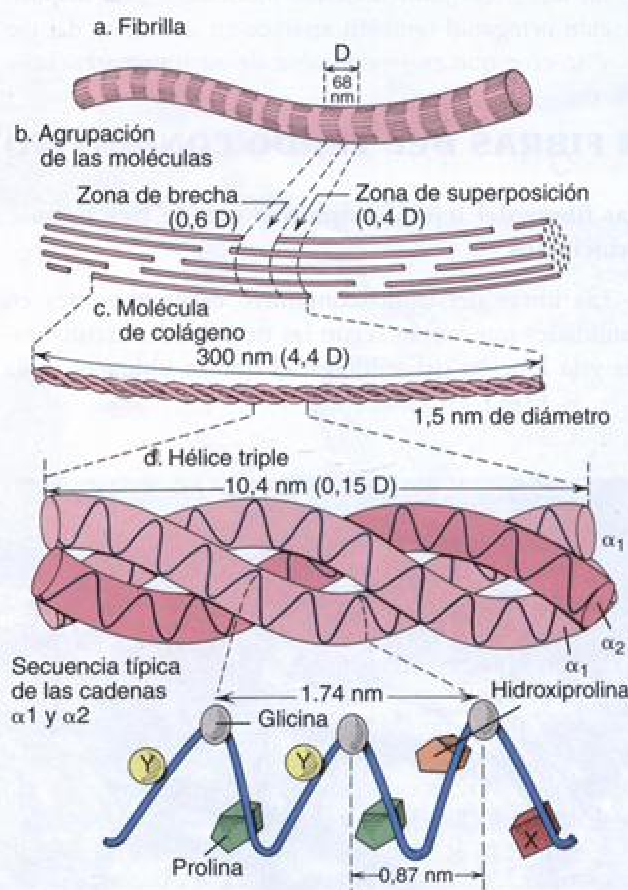


FIGURA 6.7. Diagrama que ilustra las características moleculares de una fibrilla colágena de tipo I en un orden de detalle estructural creciente. a. La fibrilla colágena exhibe bandas transversales con una periodicidad (*D*) de 68 nm (distancia que hay entre las bandas que se repiten). **b.** Cada fibrilla está compuesta por moléculas de colágeno dispuestas en forma escalonada. **c.** Cada molécula tiene unos 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro. **d.** La molécula de colágeno es una hélice triple. **e.** La hélice triple está compuesta por tres cadenas α. Cada tercer aminoácido de la cadena α es una glicina. La posición X que sigue a la glicina con frecuencia corresponde a una prolina y la posición Y que precede a la glicina a menudo corresponde a una hidroxiprolina.

el depósito del osmio en el espacio existente entre las cabezas y las colas de las moléculas en cada hilera.

Cada molécula de colágeno es una hélice triple compuesta por tres cadenas polipeptídicas entrelazadas

Una molécula de colágeno individual está formada por tres cadenas polipeptídicas llamadas ***cadenas α***. Las cadenas α se enroscan entre sí para formar una triple hélice dextrógira (*fig. 6.7d*). Cada tercer aminoácido de la cadena es una molécula de glicina, excepto en los extremos de las cadenas α. Una hidroxiprolina o una hidroxilisina con frecuencia precede a cada glicina de la cadena y cada glicina de la cadena suele ser seguida por una prolina. Junto con la prolina y la hidroxiprolina la glicina es indispensable para la conformación en hélice triple (*fig. 6.7e*). En asociación con la hélice hay grupos sacáridos que están unidos a residuos hidroxilisílicos. Es por estos grupos que el colágeno se clasifica con propiedad como una ***glucoproteína.***

Las cadenas α que forman la hélice no son todas iguales. Su tamaño varía entre 600 y 3 000 aminoácidos. Hasta ahora se han identificado por lo menos 42 tipos de cadenas α codificadas por genes diferentes. Se han podido categorizar hasta 27 tipos de colágeno teniendo en cuenta las combinaciones de cadenas α que contienen. Estos colágenos diversos se designan con los números romanos del I al XXVII, de acuerdo con la cronología de su descubrimiento. Según el tipo específico de molécula de colágeno, esta puede ser ***homotrimérica*** (compuesta por tres cadenas α idénticas) o ***heterotrimérica*** (formada por dos o hasta tres cadenas α distintas desde el punto de vista genético).

Por ejemplo, el ***colágeno de tipo I*** que se encuentra en los tejidos conjuntivos laxo y denso es heterotrimérico. Dos de las cadenas α son idénticas (las llamadas α1) y la otra es diferente (la denominada α2). Por lo tanto, en la nomenclatura de los colágenos se lo designa $[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$ (*cuadro 6.2*). El ***colágeno de tipo II*** presente en los cartílagos hialino y elástico, en donde aparece en la forma de fibrillas muy finas, es homotrimérico. Las moléculas de colágeno de tipo II están compuestas por tres cadenas α idénticas. Dado que estas cadenas α difieren de las de otros colágenos, el colágeno de tipo II se designa $[\alpha 1(II)]_3$.

De acuerdo con el modelo de polimerización pueden reconocerse varias clases de colágenos

Las moléculas de colágeno, en su mayoría, se polimerizan para formar aglomeraciones supramoleculares como fibrillas o redes y se dividen en varios subgrupos según sus semejanzas estructurales o de secuencia de aminoácidos.

- Los ***colágenos fibrilares*** incluyen las moléculas de colágenos de los tipos I, II, III, V y XI. Estos tipos se caracterizan por repeticiones ininterrumpidas de glicina-prolina-hidroxiprolina y se aglomeran para formar fibrillas con bandas de una periodicidad de 68 nm (como se ilustra en el diagrama de la figura 6.7a).
- Los ***colágenos que están asociados con fibrillas y que tienen hélices triples interrumpidas*** (***FACIT***) exhiben interrupciones en sus hélices triples que proveen flexibilidad a la molécula. Están localizados en la superficie de fibrillas diferentes y consisten en los colágenos de los tipos IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX y XXI. Por ejemplo, la molécula de colágeno de tipo IX se une al colágeno de tipo II e interacciona con él en el cartílago a la altura de las intersecciones de las fibrillas. Actúa para estabilizar este tejido mediante la unión de las fibrillas de colágeno de tipo II a los proteoglucanos de la matriz extracelular.
- Los ***colágenos formadores de redes hexagonales*** son los colágenos de los tipos VIII y X.
- Los ***colágenos transmembrana*** son los tipos XIII, XVII (que se encuentra en los hemidesmosomas), XXIII y XXV.
- Las ***multiplexinas*** (***colágenos con dominios en hélice triple e interrupciones múltiples***) comprenden los colágenos de los tipos XV y XVIII, que se hallan en las regiones de la membrana basal.
- Los ***colágenos formadores de membranas basales*** incluyen el colágeno de tipo IV, que produce la supraestructura de colágeno en la membrana basal de las células epiteliales, el colágeno de tipo VI, que genera filamentos perlados, y el colágeno de tipo VII, que forma las fibrillas de anclaje que fijan la membrana basal a la matriz extracelular.

En el *cuadro 6.2* se presenta una lista de los colágenos caracterizados hasta el momento (I a XXI), incluidas sus variaciones estructurales y algunas de las funciones que se les atribuyen en la actualidad. Los tipos de colágeno de descubrimiento reciente (XXII a XXVII) todavía no se han caracterizado por completo y no aparecen en el cuadro.

Biosíntesis y degradación de las fibras colágenas

La formación de las fibras colágenas comprende acontecimientos que ocurren tanto dentro como fuera del fibroblasto

La síntesis del colágeno fibrilar (I, II, III, V y XI) comprende una serie de acontecimientos dentro del fibroblasto que conduce a la generación de ***procolágeno,*** el precursor de la molécula de colágeno. Estos acontecimientos ocurren en orgánulos limitados por membrana dentro de la célula. La formación de la fibrilla

CUADRO 6.2 Tipos de colágeno. Composición, localización y función

Tipo	Composición[a]	Localización	Funciones
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	Tejido conjuntivo de la piel, hueso, tendones, ligamentos, dentina, esclerótica, aponeurosis y cápsulas de órganos (totaliza el 90% del colágeno del organismo)	Provee resistencia a fuerzas, tensiones y estiramiento
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Cartílago (hialino y elástico), notocordio y discos intervertebrales	Provee resistencia a la compresión intermitente
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Prominente en el tejido conjuntivo laxo de las vísceras (útero, hígado, bazo, riñón, pulmón, etc.), músculo liso, endoneuro, vasos sanguíneos y piel fetal	Forma las fibras reticulares, organizadas en la forma de una red laxa de fibras finas; provee sostén estructural para las células especializadas de órganos diversos y para los vasos sanguíneos
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$ o $\alpha 3(IV)\ \alpha 4(IV)\ \alpha 5(IV)$ o $[\alpha 5(IV)]_2\alpha 6(IV)$	Láminas basales de epitelios, glomérulos renales y cápsula del cristalino	Provee sostén y barrera de filtración
V	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$ o $\alpha 1(V)\ \alpha 2(V)\alpha 3(V)$	Distribución uniforme en toda estroma de tejido conjuntivo; estaría relacionado con la red reticular	Se halla presente en la superficie de las fibrillas colágenas de tipo I junto con el colágeno de los tipos XII y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
VI	$[\alpha 1(VI)]_2\alpha 2(VI)$ o $\alpha 1(VI)\ \alpha 2(VI)\ \alpha 3(VI)$	Forma parte de la matriz cartilaginosa que rodea inmediatamente los condrocitos	Fija el condrocito a la matriz; se une en forma covalente a las fibrillas de colágeno de tipo I
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	Presente en las fibrillas de anclaje de la piel, los ojos, el útero y el esófago	Afianza la adhesión de la lámina basal a las fibras del tejido conjuntivo
VIII	$[\alpha 1(VIII)]_2\alpha 2(VIII)$	Producto de las células endoteliales	Facilita el movimiento de las células endoteliales durante la angiogénesis
IX	$\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)$	Hallado en el cartílago en asociación con las fibrillas de colágeno de tipo II	Estabiliza la red de fibras colágenas de tipo II del cartílago por interacción con moléculas de proteoglucanos en sus intersecciones
X	$[\alpha 1(X)]_3$	Producido por los condrocitos en la zona de hipertrofia del disco epifisario normal	Contribuye al proceso de mineralización ósea al formar las redes hexagonales necesarias para organizar los colágenos de los tipos II, IX y XI dentro del cartílago
XI	$[\alpha 1(XI)]_2\alpha 2(XI)$ o $\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)$	Producido por los condrocitos; asociado con fibrillas de colágeno de tipo II	Regula el tamaño de las fibrillas colágenas de tipo II; es indispensable para las propiedades cohesivas de la matriz cartilaginosa
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	Aislado de piel y placenta; abundante en los tejidos que deben soportar una gran tensión mecánica	Está localizado en la superficie de las fibrillas colágenas de tipo I junto con el colágeno de los tipos V y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
XIII	$[\alpha 1(XIII)]_3$	Colágeno transmembrana no habitual detectado en hueso, cartílago, intestino, piel, placenta y músculo estriado	Asociado con la lámina basal junto con el colágeno de tipo VII
XIV	$[\alpha 1(XIV)]_3$	Aislado de placenta; también detectado en la médula ósea	Está ubicado en la superficie de las fibrillas colágenas de tipo I junto con el colágeno de los tipos V y XII para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla; tiene la propiedad de mediar una adherencia célula-célula firme
XV	$[\alpha 1(XV)]_3$	Presente en tejidos derivados del mesénquima; expresado en músculo cardíaco y esquelético	Participa en la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente
XVI	$[\alpha 1(XVI)]_3$	Distribución amplia en los tejidos; asociación con fibroblastos y células musculares lisas arteriales; no se asocia con fibrillas de colágeno de tipo I	Contribuye a la integridad estructural del tejido conjuntivo
XVII	$[\alpha 1(XVII)]_3$	Otro colágeno transmembrana no habitual hallado en la membrana plasmática de las células epiteliales	Interacciona con las integrinas para estabilizar la estructura del hemidesmosoma
XVIII	$[\alpha 1(XVIII)]_3$	Membranas basales epiteliales y vasculares	Representa un proteoglucano de heparansulfato de la membrana basal que se cree que inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis

(continúa)

CUADRO 6.2	Tipos de colágeno. Composición, localización y función (*continuación*)		
Tipo	Composición[a]	Localización	Funciones
XIX	$[\alpha1(XIX)]_3$	Descubierto a partir de la secuencia del cDNA del rabdomiosarcoma humano; presente en los fibroblastos y en el hígado	La pronunciada interacción vascular y estromal indica una participación en la angiogénesis
XX	$[\alpha1(XX)]_3$	Descubierto a partir de tejido embrionario de pollo; también presente en el epitelio de la córnea, en el cartílago esternal y en los tendones	Se une a la superficie de otras fibrillas colágenas
XXI	$[\alpha1(XXI)]_3$	Hallado en encías, músculo cardíaco y esquelético y otros tejidos humanos con fibrillas de colágeno de tipo I	Desempeña algún papel en el mantenimiento de la arquitectura tridimensional de los tejidos conjuntivos densos

[a] Cada molécula de colágeno está compuesta por tres cadenas polipeptídicas α entrelazadas en una configuración helicoidal. Los números romanos entre paréntesis en la segunda columna desde la izquierda ("Composición") indican que las cadenas α poseen una estructura distintiva que difiere de la de las cadenas con números diferentes. Así, por ejemplo, el colágeno de tipo I tiene dos cadenas α1 idénticas y una cadena α2; el colágeno de tipo II tiene tres cadenas α1 idénticas.

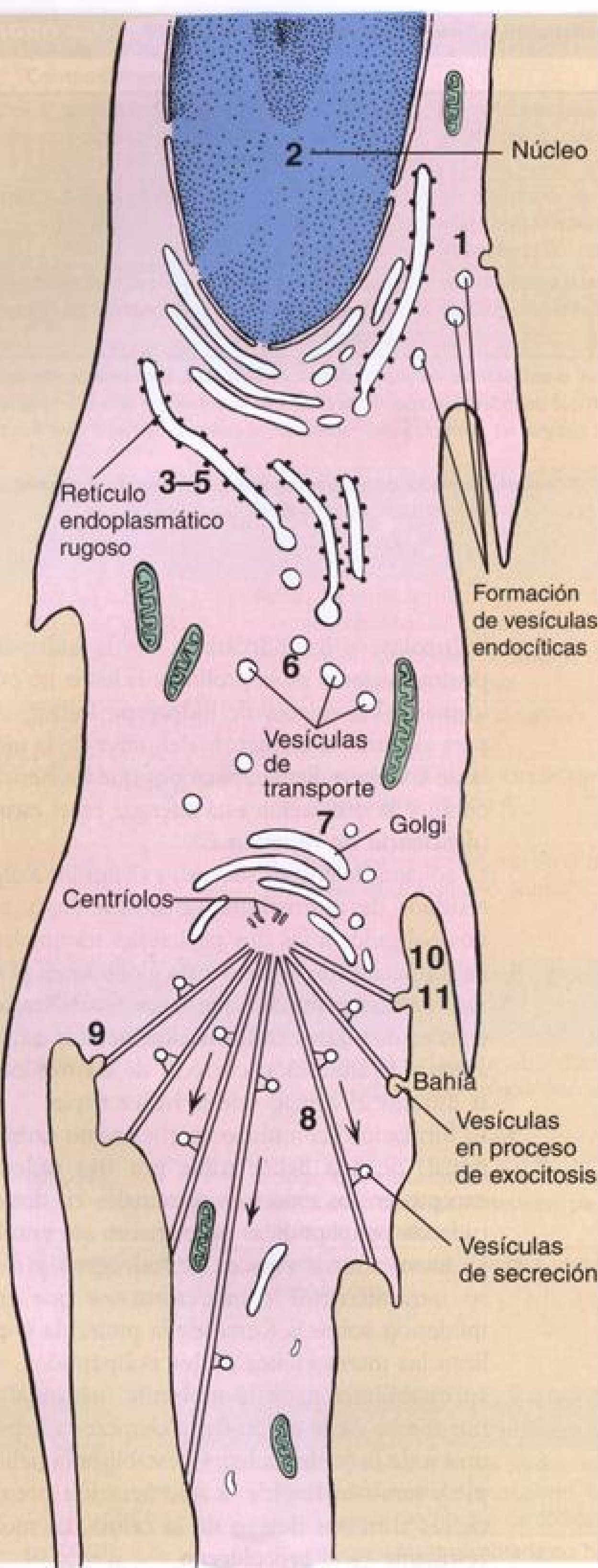
■ Colágeno fibrilar; ■ FACIT; ■ Colágeno formador de membranas basales; ■ Colágeno formador de redes hexagonales; □ Colágenos transmembrana; ■ Multiplexinas

propiamente dicha se produce fuera de la célula y comprende actividad enzimática en la membrana plasmática para producir la molécula de colágeno, seguida del armado de las moléculas en fibrillas en la matriz extracelular bajo la dirección de la célula (*fig. 6.8*).

La síntesis del colágeno comprende varios acontecimientos intracelulares

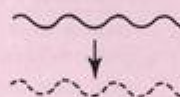
Los pasos de la biosíntesis de casi todos los colágenos fibrilares son semejantes pero los de la del colágeno de tipo I son los que se han estudiado con más detalle. En general el mecanismo de síntesis de las fibras colágenas es similar a otros mecanismos de secreción constitutiva utilizados por la célula. Las características singulares de la biosíntesis del colágeno están expresadas en las múltiples etapas de procesamiento postraduccional que son necesarias con el fin de preparar la molécula para su proceso de armado extracelular. En consecuencia:

- Los polirribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER) sintetizan las cadenas α del colágeno en la forma de precursores largos con propéptidos globulares grandes en los extremos aminoterminal y carboxiloterminal, las llamadas ***cadenas pro-α*** (***moléculas de preprocolágeno***). Los polipéptidos neosintetizados pasan simultáneamente a las cisternas del RER, en donde comienza el procesamiento intracelular.
- Dentro de las cisternas del RER ocurren varias modificaciones postraduccionales de las cadenas polipeptídicas. Estas son:
  1. La escisión de la secuencia de señal aminoterminal.
  2. La hidroxilación de residuos de prolina y lisina mientras los polipéptidos todavía están en la conformación no helicoidal. El ácido ascórbico (vitamina C) es un cofactor necesario para la adición de grupos hidroxilo a los residuos de prolina y lisina en las cadenas pro-α por las enzimas prolilhidroxilasa y lisilhidroxilasa; sin la hidroxilación postraduccional de la prolina y la lisina no pueden formarse los enlaces de hidrógeno indispensables para alcanzar la estructura definitiva de la molécula de colágeno. Esto explica por qué las heridas no curan y la osificación está alterada en el ***escorbuto*** (***deficiencia de vitamina C***).
  3. La adición de grupos sacáridos *O*-ligados a algunos residuos de hidroxilisina (glucosilación) y sacáridos *N*-ligados a las dos posiciones terminales.
  4. La formación de la estructura globular en el extremo carboxiterminal, que está estabilizada por enlaces disulfuro. La formación de esta estructura asegura la alineación correcta de las tres cadenas α durante el armado de la hélice triple.
  5. La formación (con inicio en el extremo carboxiterminal) de una hélice triple por tres cadenas α, excepto en los extremos terminales en donde las cadenas polipeptídicas permanecen sin enrollarse.
  6. La formación de enlaces de hidrógeno y disulfuro intracatenarios e intercatenarios que ejercen influencia sobre la forma de la molécula y estabilizan las interacciones de los polipéptidos.
  7. La estabilización de la molécula helicoidal triple por medio de la unión de la chaperona hsp47. La unión de la proteína hsp47 estabiliza la hélice triple y también impide la aglomeración prematura de los trímeros dentro de la célula. La molécula resultante es el ***procolágeno***.
- Las moléculas de procolágeno plegadas pasan al aparato de Golgi y comienzan a asociarse en conjuntos pequeños. Esto se logra por las asociaciones laterales entre los extremos no enrollados de las moléculas. Moléculas de procolágeno libres y acumuladas en aglomeraciones pequeñas se envuelven en vesículas de secreción y se transportan hacia la superficie celular.



ACONTECIMIENTOS INTRACELULARES

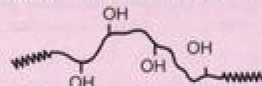
1. Captación de aminoácidos (prolina, lisina, etc.) por endocitosis
2. Formación de mRNA



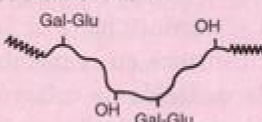
3. Síntesis de cadenas α con péptidos de registro por los ribosomas



4. Hidroxilación de residuos de prolina y lisina (vitamina C necesaria) y separación de la secuencia de señal en el RER



5. Glucosilación de residuos hidroxilisilo específicos en el RER



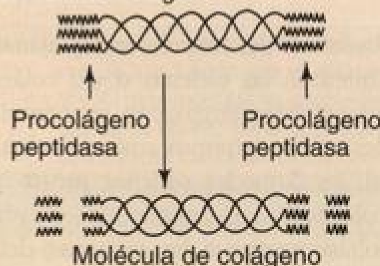
6. Formación de moléculas de procolágeno (hélices triples) en el RER y paso a vesículas de transporte



7. Embalaje del procolágeno en vesículas de secreción en el aparato de Golgi
8. Movimiento de las vesículas hacia la membrana plasmática asistidas por microfilamentos y microtúbulos
9. Exocitosis del procolágeno

ACONTECIMIENTOS EXTRACELULARES

10. Separación de los extremos no helicoidales en registro del procolágeno para formar la molécula de colágeno



11. Polimerización de la molécula de colágeno para formar la fibrilla colágena (al principio en las "bahías")

FIGURA 6.8. Síntesis del colágeno. Representación esquemática de los fenómenos biosintéticos y de los orgánulos que participan en la síntesis del colágeno. Los *números en negrita* del diagrama celular corresponden a los acontecimientos de la producción del colágeno que aparecen numerados en la lista de la derecha de la figura.

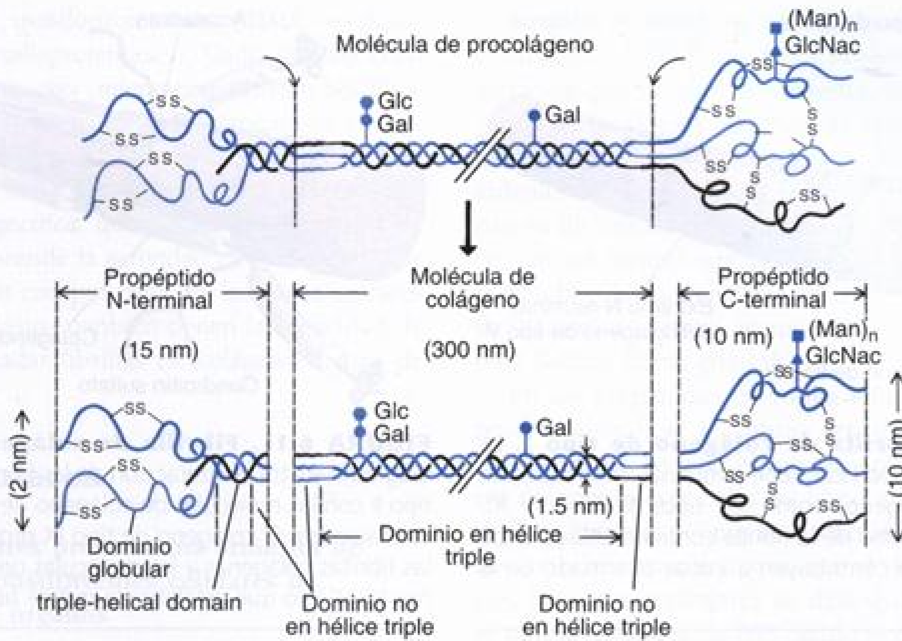


FIGURA 6.9. Escisión de la molécula de procolágeno. Esquema de una molécula de procolágeno con sus extremos N-terminal y C-terminal. Las *flechas curvas pequeñas* de la parte superior de la ilustración señalan el lugar donde los extremos terminales son separados de la molécula de procolágeno para formar la molécula de colágeno (tropocolágeno). En el extremo C-terminal de la molécula la subunidad de sacárido es GlcNac (*N*-acetilglucosamina) unida a manosa $(Man)_n$. (Adaptada con autorización de Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzmán NA. The biosynthesis of collagen and its disorders [primera de dos partes]. N Engl J Med 1979;301:13-23. Copyright © 1979 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

La formación de fibrillas de colágeno (fibrilogénesis) también comprende acontecimientos extracelulares

- Conforme es secretado por la célula el procolágeno es convertido en una ***molécula de colágeno maduro*** por la procolágeno peptidasa asociada con la membrana celular, que escinde los extremos no helicoidales de la molécula (*fig. 6.9*).
- Luego las moléculas de colágeno aglomeradas se alinean para formar las ***fibrillas colágenas*** definitivas en un proceso conocido como ***fibrilogénesis***. La célula controla la disposición ordenada de las fibrillas neoformadas al dirigir las vesículas de secreción hacia un sitio focalizado de la superficie celular para que ocurra la exocitosis. Al mismo tiempo, la célula forma en su superficie una indentación o receso ("bahía") para permitir que las moléculas se concentren en el sitio donde ocurrirá el armado (véase fig. 6.8). En este receso de la superficie celular las moléculas de colágeno se alinean en hileras y se autoensamblan longitudinalmente cabeza con cola. También se aglomeran lateralmente, escalonadas en un cuarto de molécula (véase fig. 6.7) Luego las moléculas de colágeno establecen enlaces cruzados entre sí por medio de uniones covalentes que se forman entre los grupos aldehído de la lisina y la hidroxilisina. La biogénesis del colágeno determina la formación de polímeros muy bien organizados que reciben el nombre de fibrillas.

Las fibrillas colágenas con frecuencia están formadas por más de un tipo de colágeno

En general se arman tipos diferentes de colágenos fibrilares en fibrillas compuestas por más de un tipo de molécula de colágeno. Por ejemplo, las ***fibrillas de colágeno de tipo I*** con frecuencia contienen cantidades pequeñas de los tipos II, III, V y XI. Varios estudios nuevos indican que el armado de las fibrillas de colágeno de tipo I es precedido por la formación de un centro fibrilar que contiene moléculas de los tipos V y XI. A continuación, sobre la superficie del centro fibrilar se depositan y polimerizan moléculas de colágeno de tipo I (*fig. 6.10*). Además, a estas fibrillas de colágeno de tipo I se incorporan cantidades pequeñas de moléculas de colágenos de los tipos II y III. Los colágenos de los tipos V y XI son reguladores importantes de la fibrilogénesis. Controlan el espesor de las fibrillas de tipo I mediante la limitación del depósito de moléculas de colágeno después de que la fibrilla ha alcanzado el diámetro deseado.

Las fibras colágenas totalmente maduras suelen asociarse con la familia FACIT de moléculas de colágeno que están en su superficie. Por ejemplo, las fibrillas de tipo I se asocian con los colágenos de tipos XII y XIV. Estos colágenos contribuyen a la organización tridimensional de las fibras dentro de la matriz extracelular. Las fibrillas de colágeno de tipo II, que son abundantes en el cartílago, suelen tener un diámetro menor que el de

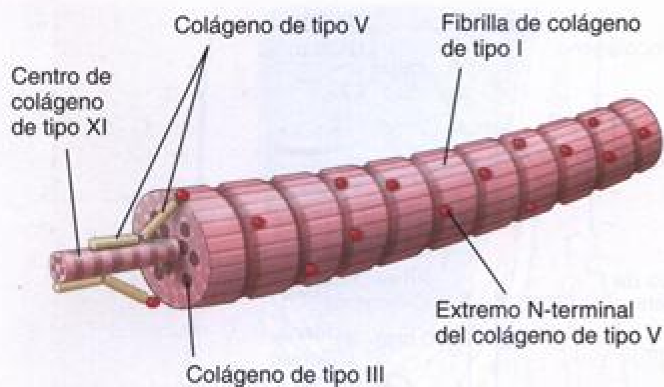


FIGURA 6.10. Fibrilla de colágeno de tipo I. La fibrilla colágena de tipo I contiene pequeñas cantidades de otros tipos de colágeno, como los tipos II, III, V y XI. Obsérvese que el centro de la fibrilla contiene colágeno de los tipos V y XI, que contribuyen a iniciar el armado de la fibrilla de tipo I.

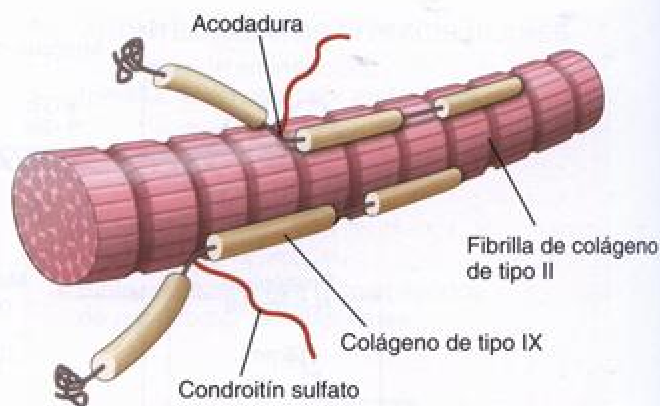


FIGURA 6.11. Fibrilla de colágeno de tipo II. El diagrama ilustra la interacción de las fibrillas de colágeno de tipo II con las moléculas de colágeno de tipo IX en la matriz cartilaginosa. El colágeno de tipo IX provee el vínculo entre las fibrillas colágenas y las moléculas de glucosaminoglucanos (GAG), lo que estabiliza la red de fibras del cartílago.

las fibrillas de tipo I. Sin embargo, estas fibrillas también se asocian con colágeno de tipo IX (otro miembro del subgrupo FACIT). El colágeno de tipo IX se encuentra en la superficie de la fibrilla de tipo II y la fija a los proteoglucanos y a otros componentes de la matriz extracelular del tejido cartilaginoso (*fig. 6.11*).

Varios tipos de células del tejido conjuntivo y del tejido epitelial sintetizan moléculas de colágeno

La mayoría de las moléculas de colágeno son sintetizadas por las células del tejido conjuntivo. Estas células comprenden los equivalentes de los fibroblastos en tejidos diversos, por ejemplo, condrocitos en el cartílago, osteoblastos en el hueso y pericitos en los vasos sanguíneos. Además, las moléculas de colágeno de la membrana basal son producidas por las células epiteliales. La síntesis del colágeno es regulada por interacciones complejas entre factores de crecimiento, hormonas y citocinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimulan la síntesis de colágeno por los fibroblastos mientras que las hormonas esteroides (glucocorticoides) la inhiben.

Mecanismos proteolíticos o fagocíticos degradan las fibras colágenas

Todas las proteínas del cuerpo se degradan y resintetizan continuamente. Estos procesos permiten que los tejidos proliferen y sufran remodelación. La fragmentación inicial de las moléculas de colágeno insolubles ocurre mediante el desgaste mecánico, la acción de radicales libres o la escisión proteinásica. La degradación adicional está a cargo de enzimas específicas llamadas proteinasas. Luego ciertas células fagocitan los fragmentos de colágeno resultantes y los degradan por la acción de sus enzimas lisosómicas. En muchas enfermedades se comprueba una degradación excesiva del colágeno (p. ej., en la artritis reumatoidea hay degradación del colágeno del cartílago y en la osteoporosis se degrada el colágeno del hueso). Las moléculas de colágeno secretadas son degradadas principalmente por dos mecanismos diferentes:

- *Degradación proteolítica*, que ocurre fuera de las células mediante la actividad de enzimas llamadas ***metaloproteinasas de la matriz*** (*MMP* = matrix metalloproteinases). Varios tipos de células del tejido conjuntivo (fibroblastos, condrocitos, monocitos, neutrófilos y macrófagos), algunas células epiteliales (queratinocitos de la epidermis) y las células del cáncer sintetizan y secretan estas enzimas hacia la matriz extracelular. Las MMP comprenden las ***colagenasas*** (que degradan colágenos de los tipos I, II, III y X), las ***gelatinasas*** (que degradan casi todos los tipos de colágenos desnaturalizados, lamininas, fibronectina y elastina), las ***estromalisinas*** (que degradan proteoglucanos, fibronectina y colágenos desnaturalizados), las ***matrilisinas*** (que degradan colágeno de tipo IV y proteoglucanos), las ***MMP de membrana*** (que provienen de células neoplásicas y poseen una actividad fibrinolítica pericelular muy poderosa) y las ***metaloelastasas macrofágicas*** (que degradan elastina, colágeno de tipo IV y laminina). Por lo general las formas helicoidales triples no desnaturalizadas de las moléculas de colágeno son resistentes a la degradación por las MMP. En cambio, muchas MMP degradan el colágeno dañado o desnaturalizado (gelatina), pero las gelatinasas cumplen un papel preponderante. La actividad de las MMP puede ser inhibida en forma específica por los inhibidores

hísticos de las metaloproteinasas (TIMP = *tissue inhibitors of metalloproteinases*). Dado que las células tumorales invasoras (migrantes) secretan MMP, los investigadores estudian agentes terapéuticos sintéticos que inhiban la actividad de estas enzimas para controlar la diseminación de las células cancerosas.

- ***Degradación fagocítica***, que ocurre en el interior de la célula y comprende la actividad de los macrófagos para eliminar los componentes de la matriz extracelular. Los fibroblastos también tienen la capacidad de fagocitar y degradar fibrillas de colágeno dentro de sus lisosomas.

Fibras reticulares

Las fibras reticulares proveen una armazón de sostén para los constituyentes celulares de diversos tejidos y órganos

Las ***fibras reticulares*** y las fibras de colágeno de tipo I comparten una característica prominente: ambas están formadas por fibrillas de colágeno. Sin embargo, a diferencia de las fibras colágenas, las fibras reticulares están compuestas por colágeno de tipo III. Las fibrillas individuales que constituyen la fibra reticular exhiben un patrón de bandas transversales con una periodicidad de 68 nm (el mismo que las fibrillas de colágeno de tipo I). Las fibrillas tienen un diámetro reducido (alrededor de 20 nm) y lo típico es que no se organicen en haces para formar fibras gruesas.

En los preparados de rutina teñidos con H-E no es posible identificar las fibras reticulares. Sin embargo, cuando se las ve bajo el microscopio óptico con técnicas de tinción especiales las fibras reticulares tienen un aspecto filiforme. Como su contenido de grupos sacáridos es relativamente mayor que el de las fibras colágenas, las fibras reticulares se distinguen con facilidad si se utiliza la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de

Recuadro 6.1 Correlación clínica: colagenopatías

La importante función que desempeñan los colágenos en el organismo queda demostrada por las colagenopatías (enfermedades del colágeno), cuya causa es una deficiencia o una anomalía en la producción de colágenos específicos. La mayoría de las colagenopatías se atribuyen a mutaciones en los genes que codifican las cadenas α en los diversos colágenos. Es posible que en el futuro se pueda usar la terapia génica para controlar el depósito de colágeno defectuoso o para revertir el proceso patológico causado por los genes mutados. En el cuadro que se incluye a continuación se ofrece una lista de las colagenopatías humanas más frecuentes.

Colagenopatías humanas más frecuentes

Tipo de colágeno	Enfermedad	Hallazgos clínicos
I	Osteogénesis imperfecta	Fracturas repetidas luego de traumatismos leves, huesos quebradizos, dientes anormales, piel delgada, tendones débiles, escleróticas azules, sordera progresiva
II	Displasia de Kniest	Estatura baja, movilidad articular restringida, alteraciones oculares que llevan a la ceguera, en las radiografías se ven metáfisis anchas y anomalías articulares
III	Ehlers-Danlos de tipo IV	Hipermovilidad de las articulaciones de los dedos, piel delgada y pálida, equimosis y hematomas graves, morbilidad y mortalidad precoces por la rotura de vasos y órganos internos
IV	Síndrome de Alport	Hematuria por alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular del riñón, sordera progresiva y lesiones oculares
VII	Síndrome de Kindler	Cuadro grave con formación de ampollas y cicatrices en la piel luego de traumatismos leves, producto de la falta de fibrillas de anclaje
IX	Displasia epifisaria múltiple (DEM)	Deformaciones esqueléticas secundarias a trastornos en la osificación endocondral y a enfermedad articular degenerativa prematura
X	Condrodisplasia metafisaria de Schmid	Deformaciones esqueléticas caracterizadas por modificaciones de los cuerpos vertebrales y de las metáfisis de los huesos largos
XI	Síndrome de Stickler de tipo II	Deformaciones craneofaciales y esqueléticas, miopía grave, desprendimiento de la retina, sordera progresiva
XVII	Epidermólisis ampollar benigna atrófica generalizada (EABAG)	Dermatopatía ampollar con separación dermoepidérmica inducida mecánicamente, producto de hemidesmosomas defectuosos, atrofia cutánea, distrofia ungular y alopecia

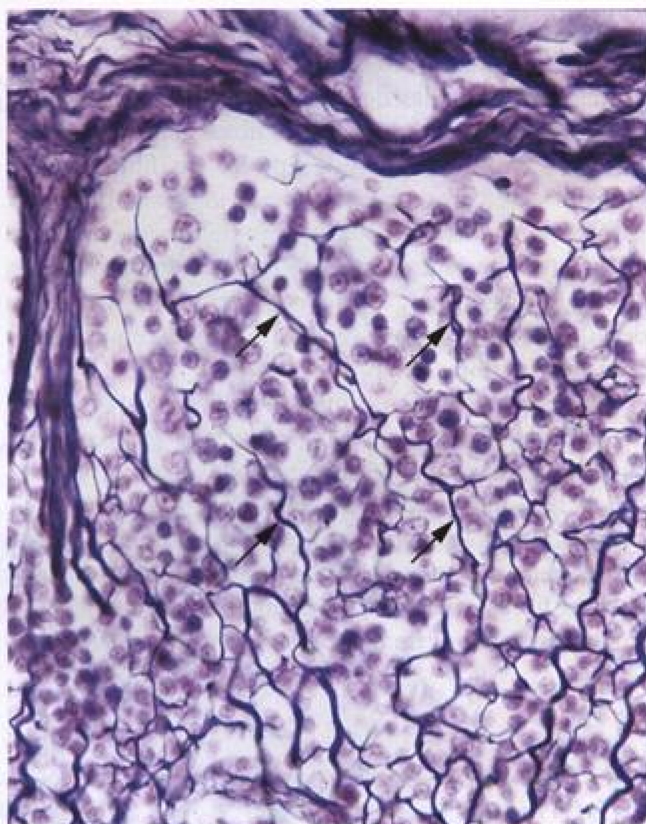


FIGURA 6.12. Fibras reticulares en el ganglio linfático. Microfotografía de la impregnación argéntica de un ganglio linfático que permite ver la cápsula de tejido conjuntivo en la parte superior y una trabécula que se extiende desde allí en la parte izquierda. Las fibras reticulares (*flechas*) forman una red anastomosada irregular. 650 ×.

Schiff). También se las detecta con procedimientos especiales de impregnación argéntica, como los métodos de Gomori y de Wilder. Luego del tratamiento con plata las fibras aparecen negras; por eso se dice que son *argirófilas* (*fig. 6.12*). En estos preparados las fibras colágenas, que son más gruesas, se tiñen de color pardo.

Las fibras reticulares se denominan así porque se organizan en redes o mallas

En el tejido conjuntivo laxo se encuentran redes de fibras reticulares en el límite con el tejido epitelial, lo mismo que alrededor de los adipocitos, los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y las células musculares. También se las halla en los tejidos embrionarios. La prevalencia de las fibras reticulares es un indicador de madurez del tejido. Son abundantes en las primeras etapas de la curación de las heridas y de la formación del tejido cicatrizal, proveen la fuerza mecánica inicial a la matriz extracelular de síntesis reciente. Conforme progresa el desarrollo embrionario o la curación de la herida las fibras reticulares son reemplazadas gradualmente por fibras de colágeno de tipo I, que son más fuertes. Las fibras reticulares también funcionan como una estroma de sostén en los tejidos hemopoyético y linfopoyético (pero no en el timo). En estos tejidos el colágeno de la fibra reticular es producido por un tipo celular especial, la ***célula reticular***. Esta célula mantiene una relación singular con la fibra: la rodea con su citoplasma para aislarla de otros componentes del tejido.

En la mayor parte de las demás localizaciones la fibra reticular es producida por los fibroblastos. Como excepción importante a esta regla general cabe mencionar el endoneuro de los nervios periféricos, en donde las células de Schwann secretan las fibras reticulares, así como la túnica media de los vasos sanguíneos y la capa muscular del tubo digestivo, en donde las fibras reticulares y otras fibras colágenas son secretadas por las células musculares lisas.

Fibras elásticas

Las fibras elásticas permiten que los tejidos respondan al estiramiento y la distensión

Las ***fibras elásticas*** son típicamente más delgadas que las fibras colágenas y se organizan en un modelo ramificado para formar una red tridimensional. Las fibras están entremezcladas con fibras colágenas para limitar la distensibilidad del tejido y para impedir el desgarro por el estiramiento excesivo (lámina 6, figs. 2 y 3., p. 197).

Las fibras elásticas se tiñen con la eosina, pero no lo hacen bien; por lo tanto, no siempre se las puede distinguir de las fibras colágenas en los preparados de rutina coloreados con H-E. Dado que las fibras elásticas se tornan algo refráctiles con algunos fijadores, es posible distinguirlas de las colágenas en los cortes teñidos con H-E cuando exhiben esta característica. Las fibras elásticas también pueden teñirse en forma selectiva con colorantes especiales como la orceína o la resorcina-fucsina, como se muestra en la *figura 6.13*.

La propiedad elástica de la molécula de elastina es consecuencia de su esqueleto polipeptídico singular que causa el enrollamiento aleatorio

Las fibras elásticas son producidas por las mismas células que producen las fibras colágenas y reticulares, en particular los fibroblastos y las células musculares lisas. Sin embargo, en contraste con las fibras colágenas, las fibras elásticas están formadas por dos componentes estructurales: un núcleo central de ***elastina*** y una red circundante de ***microfibrillas de fibrillina***.

- La ***elastina*** (72 kDa) es una proteína que, como el colágeno, tiene abundancia de prolina y de glicina pero que, a diferencia del colágeno, contiene poca hidroxiprolina y carece por completo de hidroxilisi-

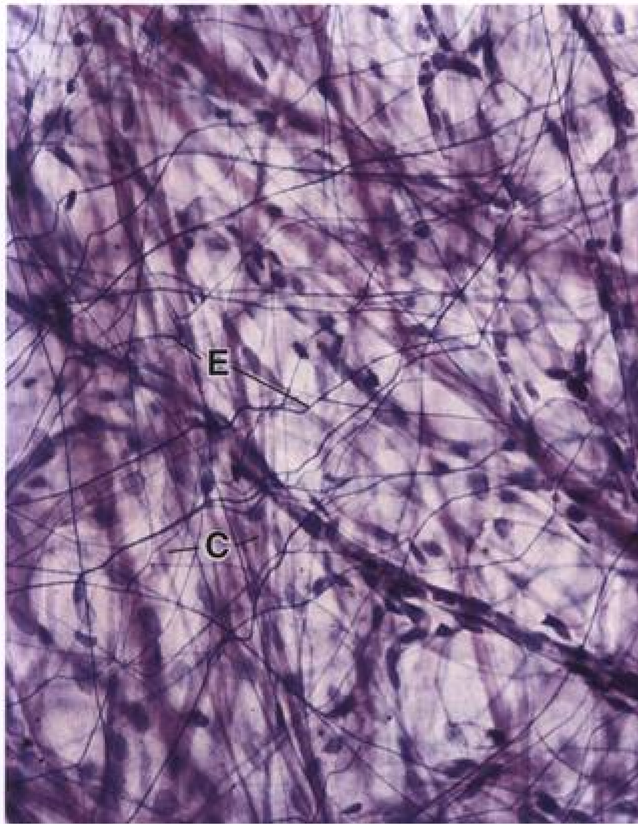


FIGURA 6.13. Fibras colágenas y elásticas. Microfotografía de un montaje entero de mesenterio de rata teñido con resorcina-fucsina. El mesenterio es muy delgado y el microscopio puede enfocarse en todo el espesor del tejido. Las delicadas estructuras filiformes que se ramifican son fibras elásticas (*E*). También son visibles las fibras colágenas (*C*). Estas últimas son mucho más gruesas y, aunque se entrecruzan, no son ramificadas. 200 ×.

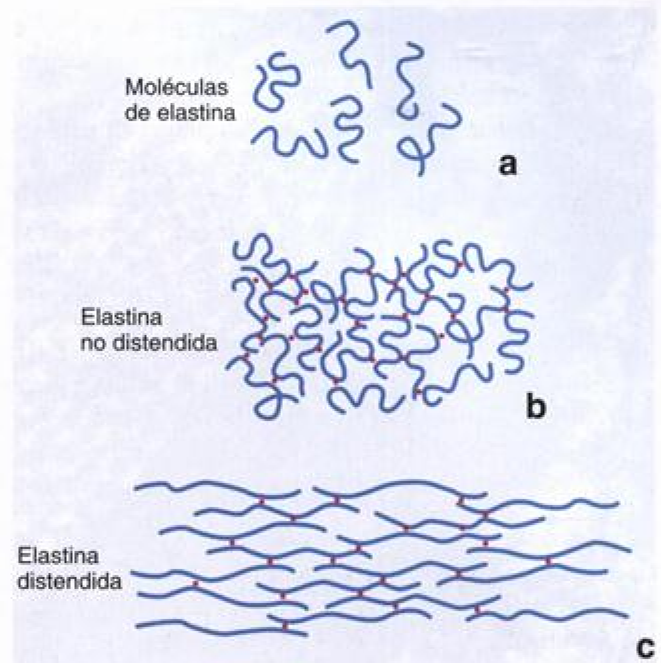


FIGURA 6.14. Diagrama de moléculas de elastina y su interacción. a. Las moléculas de elastina se ilustran en su conformación individual y enrollada al azar. La configuración de las moléculas individuales cambia continuamente al oscilar de una forma a otra. **b.** Las moléculas de elastina se muestran unidas por enlaces covalentes entre la desmosina y la isodesmosina (*en rojo*) para formar una red entrelazada. **c.** Aquí se ilustra el efecto del estiramiento. Cuando la fuerza deja de actuar, la red retorna al estado no distendido como se ve en *b*. (Modificada con autorización de Alberts y col. Essential Cell Biology, p. 153. Copyright 1997. Routledge, Inc., parte de The Taylor & Francis Group.)

na. La distribución aleatoria de las glicinas torna hidrófoba la molécula de elastina y el enrollamiento al azar de sus fibras. Esto permite que las fibras elásticas se "deslicen" una sobre otra o se estiren y luego retornen a su estado original. La elastina también contiene ***desmosina*** e ***isodesmosina***, dos aminoácidos grandes, exclusivos de esta proteína, que se encargan de formar los enlaces covalentes que unen las moléculas de elastina entre sí. Estos enlaces covalentes vinculan cuatro moléculas de elastina en interconexiones de desmosinas o isodesmosinas (*fig. 6.14*). La elastina forma fibras de grosor variable o capas laminares (como en las arterias elásticas). Esta proteína es codificada por uno de los genes más grandes del genoma humano. El gen de la elastina posee 28 kilobases pero menos del 10% de las kilobases contiene la secuencia que codifica la elastina.

- La ***fibrillina-I*** (350 kDa) es una glucoproteína que forma microfibrillas finas de 10 a 12 nm de diámetro. Durante las etapas iniciales de la elastogénesis las microfibrillas de fibrillina-I se utilizan como sustratos para el armado de las fibras elásticas. Las microfibrillas se forman primero; luego la elastina se deposita sobre la superficie de las microfibrillas. Las ***microfibrillas de fibrillina*** asociadas con la elastina desempeñan un papel importante en la organización de la elastina en fibras. La falta de microfibrillas de fibrillina durante la elastogénesis da como resultado la formación de láminas o membranas de elastina, como aparecen en los vasos sanguíneos. En el ***síndrome de Marfan***, un trastorno autosómico dominante complejo del tejido conjuntivo, la expresión del ***gen de la fibrillina*** (*FBN1*) es anormal. La inmunofluorescencia de una muestra biópsica de la piel de una persona con este síndrome mostrará la falta de las microfibrillas de fibrillina asociadas con la elastina. Una de las consecuencias de la enfermedad es el tejido elástico anormal.
- Con el MET la elastina aparece como una estructura amorfa de baja densidad electrónica. En cambio, las microfibrillas de fibrillina son electrondensas y se ven bien incluso dentro de la matriz de elastina (*fig. 6.15*).

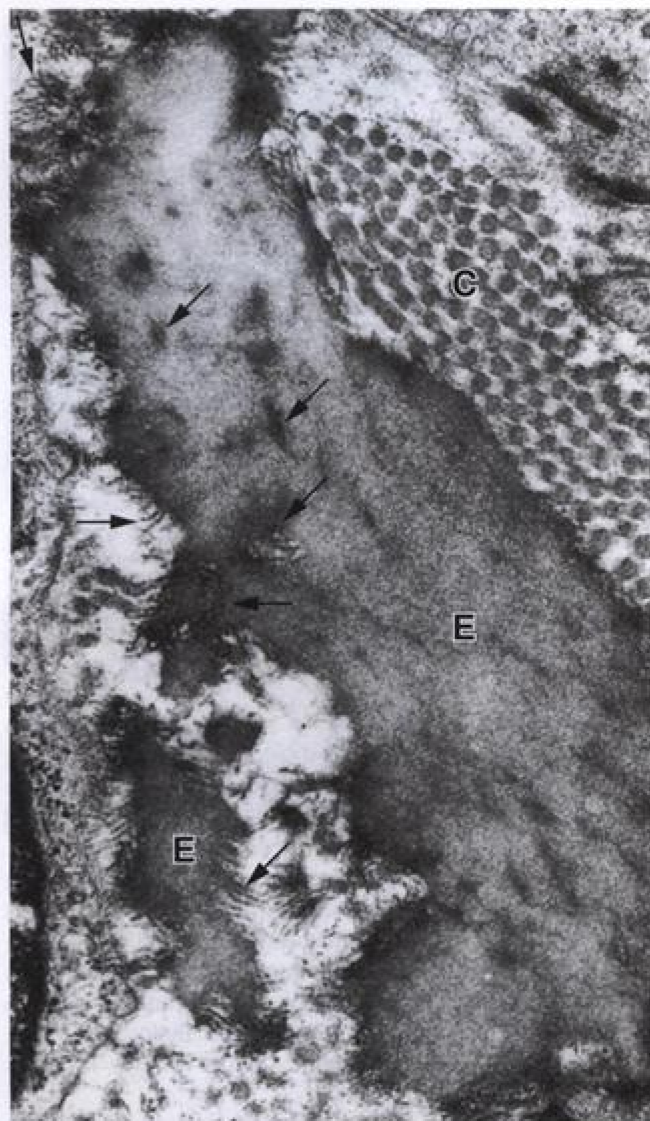


FIGURA 6.15. Microfotografía electrónica de una fibra elástica. La elastina (*E*) de la fibra tiene un aspecto relativamente amorfo. Las microfibrillas de fibrillina (*flechas*) se encuentran en la periferia y dentro de la sustancia de la fibra. En esta fotografía también aparece cierta cantidad de fibrillas colágenas (*C*). 40 000 ×.

En las fibras maduras las microfibrillas de fibrillina se encuentran dentro de la fibra elástica y en su periferia. La presencia de las microfibrillas dentro de la fibra se asocia con el proceso de desarrollo; así, conforme la fibra crece y se hace más gruesa, las microfibrillas van quedando atrapadas dentro de la elastina que se deposita gradualmente. Para algunos autores las fibras elásticas pertenecen a un sistema fibrilar elástico en el que también se incluyen las fibras de oxitalán (sin elastina y presentes en el ligamento periodontal, la zónula de Zinn, etc.) y las fibras de elaunina (con poca elastina y comunes en la dermis).

Recuadro 6.2 Correlación clínica: microfilamentos de fibrillina y exposición al sol

Varios estudios recientes de ***microfibrillas de fibrillina*** provenientes de la piel de personas expuestas al sol en forma crónica permiten comprobar que la radiación solar afecta la red de microfibrillas. Con la exposición solar excesiva las microfibrillas de fibrillina sufren una remodelación extensa. Su cantidad disminuye mucho y se acortan (aspecto truncado), lo que conduce a la formación de fibras elásticas aberrantes no funcionales. Estos cambios contribuyen a la disminución de la elasticidad cutánea y a la aparición de las arrugas profundas características de la piel envejecida por la exposición a la luz solar.

El material elástico es un componente extracelular importante en los ligamentos vertebrales, la laringe y las arterias elásticas

En los ligamentos elásticos el material elástico consiste en fibras gruesas entremezcladas con fibras colágenas. Se encuentran ejemplos de este material en los ligamentos amarillos (ligamenta flava) de la columna vertebral y en el ligamento cervical posterior (ligamentum nuchae). En los ligamentos elásticos de los pliegues (cuerdas) vocales de la laringe hay fibras más finas.

En las arterias elásticas el material elástico se halla en la forma de láminas fenestradas, laminillas de elastina con aberturas o brechas. Las láminas o membranas están dispuestas en capas concéntricas entre capas de células musculares lisas. Lo mismo que las fibras colágenas en la túnica media de las paredes vasculares, el material elástico de las arterias es producido por las células musculares lisas y no por los fibroblastos. A diferencia de lo que ocurre en las fibras elásticas, en las láminas no hay microfibrillas. En las microfotografías electrónicas sólo se ve el componente amorfo de elastina.

La elastina se sintetiza por el mismo mecanismo que el colágeno

Como ya se mencionó, las fibras elásticas son producidas por los fibroblastos. La síntesis de la elastina tiene un paralelismo con la síntesis del colágeno; en efecto, ambos procesos pueden ocurrir simultáneamente en una célula. La modificación y el armado ordenados del procolágeno y la proelastina, lo mismo que la síntesis de otros componentes del tejido conjuntivo, son controlados por secuencias de señal que están incorporadas en el comienzo de las cadenas polipeptídicas de cada una de las moléculas.

Las secuencias de señal pueden compararse con las etiquetas que las aerolíneas añaden al equipaje despachado o facturado. Así como estas etiquetas aseguran que el equipaje se transfiera correctamente de una aeronave a otra en los aeropuertos, las secuencias de señal aseguran que los componentes del procolágeno y de la proelastina permanezcan separados y bien identificados mientras pasan por los orgánulos de la célula. Durante este tránsito ocurre una serie de fenómenos biosintéticos y modificaciones postraduccionales antes de que los polipéptidos lleguen a su destino correcto.

■ MATRIZ EXTRACELULAR

La *matriz extracelular* (*MEC*) es una red estructural compleja e intrincada que rodea y sostiene las células del tejido conjuntivo. Como se mencionó antes, la matriz extracelular contiene una variedad de fibras, como las ***fibras colágenas*** y ***elásticas***, que están compuestas por tipos diferentes de proteínas estructurales. Además, esta matriz contiene varios ***proteoglucanos*** (p. ej., agrecano, sindecano), ***glucoproteínas multiadhesivas*** (como la fibronectina y la laminina) y ***glucosaminoglucanos*** (p. ej., dermatán sulfato, queratán sulfato, hialuronano). Los tres últimos grupos de moléculas constituyen la ***sustancia fundamental***. Todas las moléculas que hay en la matriz extracelular comparten dominios comunes y la función de esta matriz depende mucho de las interacciones entre estas moléculas. Cada célula del tejido conjuntivo secreta una proporción diferente de moléculas de la matriz extracelular que contribuyen a la formación de muchas organizaciones estructurales diferentes; en consecuencia, la matriz posee propiedades mecánicas y bioquímicas características específicas del tejido en el que se encuentra. Por ejemplo, las propiedades de la matriz extracelular en el tejido conjuntivo laxo son diferentes de las de esta matriz en el tejido cartilaginoso o en el tejido óseo.

La matriz extracelular no sólo provee sostén mecánico y estructural al tejido sino que también influye sobre la comunicación extracelular

La matriz extracelular provee sostén mecánico y estructural al tejido, lo mismo que fuerza tensora. También actúa como una barrera bioquímica y desempeña algún papel en la regulación de las funciones metabólicas de las células que rodea. La matriz fija las células en los tejidos mediante moléculas de adhesión célula-matriz extracelular y provee vías para la migración celular (p. ej., durante la reparación de las heridas). Estudios recientes indican que la matriz extracelular ejerce una acción reguladora sobre el desarrollo embrionario y la diferenciación celular. La matriz tiene la capacidad de fijar y retener factores de crecimiento que, a su vez, modulan la proliferación celular. Con la ayuda de moléculas de adhesión celular la matriz también ejerce un efecto sobre la transmisión de información a través de la membrana plasmática de las células del tejido conjuntivo. Así, la opinión actual acerca de los componentes de la matriz extracelular (fibras y moléculas de la sustancia fundamental) es que forman un sistema dinámico e interactivo que informa a las células sobre los cambios bioquímicos y mecánicos en el medio externo circundante.

La sustancia fundamental es la parte de la matriz extracelular que ocupa el espacio que hay entre las células y las fibras; está compuesta por glucosaminoglucanos (GAG), proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas

La ***sustancia fundamental*** es una sustancia viscosa, clara y resbaladiza al tacto. Posee un alto contenido de agua y poca estructura morfológica. Con el microscopio óptico la sustancia fundamental se ve amorfa en los cortes histológicos preservados por congelación y desecación o en los cortes obtenidos por congelación y teñidos con colorantes básicos o con la técnica de PAS. En los preparados de rutina teñidos con H-E la sustancia fundamental siempre se ha perdido porque se extrae durante la fijación y la deshidratación del tejido. El resultado es un fondo vacío en donde sólo son visibles las células y las fibras. Por lo tanto, en la mayoría de los preparados histológicos el aspecto de la sustancia fundamental –o su falta de aspecto– disfraza su importancia funcional. La sustancia fundamental consiste principalmente en tres grupos de moléculas: ***proteoglucanos***, macromoléculas muy grandes que poseen una proteína central, ***glucosaminoglucanos*** (***GAG***), que están unidos en forma covalente a los proteoglucanos, y ***glucoproteínas multiadhesivas***. El tamaño y la estructura de los integrantes de los tres grupos de moléculas varían muchísimo.

Los glucosaminoglucanos son la causa de las propiedades físicas de la sustancia fundamental

Los GAG son los heteropolisacáridos más abundantes de la sustancia fundamental. Estas moléculas son polisacáridos de cadenas largas compuestos por unidades de disacárido que se repiten. Las unidades de disacárido contienen una de dos hexosas modificadas –***N-acetilgalactosamina*** (***GalNac***) o ***N-acetilglucosamina*** (***GlcNac***)– y un ácido urónico como el ***glucuronato*** o el ***iduronato***. Las células del tejido conjuntivo sintetizan los GAG (excepto el hialuronano) en la forma de una modificación postraduccional covalente de proteínas llamadas ***proteoglucanos***. Por ejemplo, la heparina se forma por escisión enzimática del heparán sulfato; de modo similar, el dermatán sulfato es el producto de una modificación del condroitín sulfato.

Los GAG tienen una abundancia de cargas negativas a causa de los grupos sulfato y carboxilo que hay en

muchos de los sacáridos y por eso son propensos a teñirse con los colorantes básicos. La alta densidad de cargas negativas (polianiones) también atrae agua, con lo que se forma un gel hidratado. La composición gelatinosa de la sustancia fundamental permite la difusión rápida de las moléculas hidrosolubles. Al mismo tiempo, la rigidez de los GAG provee una armazón estructural para las células. Los GAG están ubicados en la sustancia fundamental y en la superficie de las células dentro de la matriz extracelular. De acuerdo con las diferencias en los residuos de sacáridos específicos, la índole de sus enlaces químicos y el grado de sulfatación, se agrupan en una familia de siete GAG distintos. En el *cuadro 6.3* se presenta una lista de sus nombres y algunas de sus características.

El hialuronano siempre está presente en la matriz extracelular en la forma de una cadena de carbohidrato libre

El GAG llamado ***hialuronano*** (***ácido hialurónico***) merece una mención especial porque difiere de los demás GAG en varios aspectos. Es una molécula rígida muy larga compuesta por una cadena de carbohidrato de miles de sacáridos, en lugar de los varios centenares (o incluso menor cantidad) de sacáridos que hay en los otros GAG. Los polímeros del hialuronano son muy grandes (100 a 10 000 kDa) y pueden desplazar un volumen grande de agua. Se sintetizan por la acción de enzimas en la superficie celular; por consiguiente, no son modificaciones postraduccionales como todos los demás GAG. El hialuronano también es singular entre los GAG porque no contiene ningún grupo sulfato.

Cada molécula de hialuronano siempre está presente en la forma de una cadena de carbohidrato libre; en otras palabras, no está unida de manera covalente a proteínas y, por lo tanto, no forma proteoglucanos. Sin embargo, por medio de ***proteínas de enlace*** especiales los proteoglucanos se unen indirectamente al hialuronano para formar macromoléculas gigantes llamadas ***aglomeraciones de proteoglucanos*** (*fig. 6.16*). Estas moléculas son abundantes en la sustancia fundamental

CUADRO 6.3 Glucosaminoglucanos

Nombre	Peso molecular aproximado (kDa)	Composición disacárida	Localización	Función
Hialuronano	100-10 000	Ácido D-glucurónico + *N*-acetilglucosamina	Líquido sinovial, cuerpo vítreo, matriz extracelular de los tejidos conjuntivos	Los polímeros grandes del hialuronano pueden desplazar un gran volumen de agua; por lo tanto, este polímero es un excelente lubricante y amortiguador de golpes
Condroitín 4-sulfato	25	Ácido D-glucurónico + *N*-acetilgalactosamina 4-sulfato	Cartílago, hueso, válvulas cardíacas	Los condroitín sulfatos y el hialuronano son componentes fundamentales del agrecano que hay en el cartílago articular. El agrecano confiere al cartílago articular propiedades amortiguadoras de golpes
Condroitín 6-sulfato	25	Ácido D-glucurónico + *N*-acetilgalactosamina 6-sulfato		
Dermatán sulfato	35	Ácido L-idurónico + *N*-acetilgalactosamina 4-sulfato	Piel, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas	Se ha afirmado que los proteoglucanos de dermatán sulfato desempeñan algún papel en la enfermedad cardiovascular, la oncogénesis (generación de tumores), la infección, la curación de las heridas, la fibrosis y la modulación del comportamiento celular
Queratán sulfato	10	Galactosa o galactosa 6-sulfato + *N*-acetilglucosamina 6-sulfato	Hueso, cartílago, córnea	Los proteoglucanos de queratán sulfato intervienen en el reconocimiento celular de ligandos proteicos, la guía axónica, la movilidad celular, la transparencia corneana y la implantación del embrión
Heparán sulfato	15	Ácido glucurónico o ácido L-idurónico 2-sulfato + *N*-sulfamilglucosamina o *N*-acetilglucosamina	Lámina basal, componente normal de la superficie celular	Facilita las interacciones con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y su receptor
Heparina	40	Ácido glucurónico o ácido L-idurónico 2-sulfato + *N*-sulfamilglucosamina o *N*-acetilglucosamina 6-sulfato	Sólo en los gránulos de los mastocitos y los basófilos	Funciona como anticoagulante, facilita las interacciones con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y su receptor

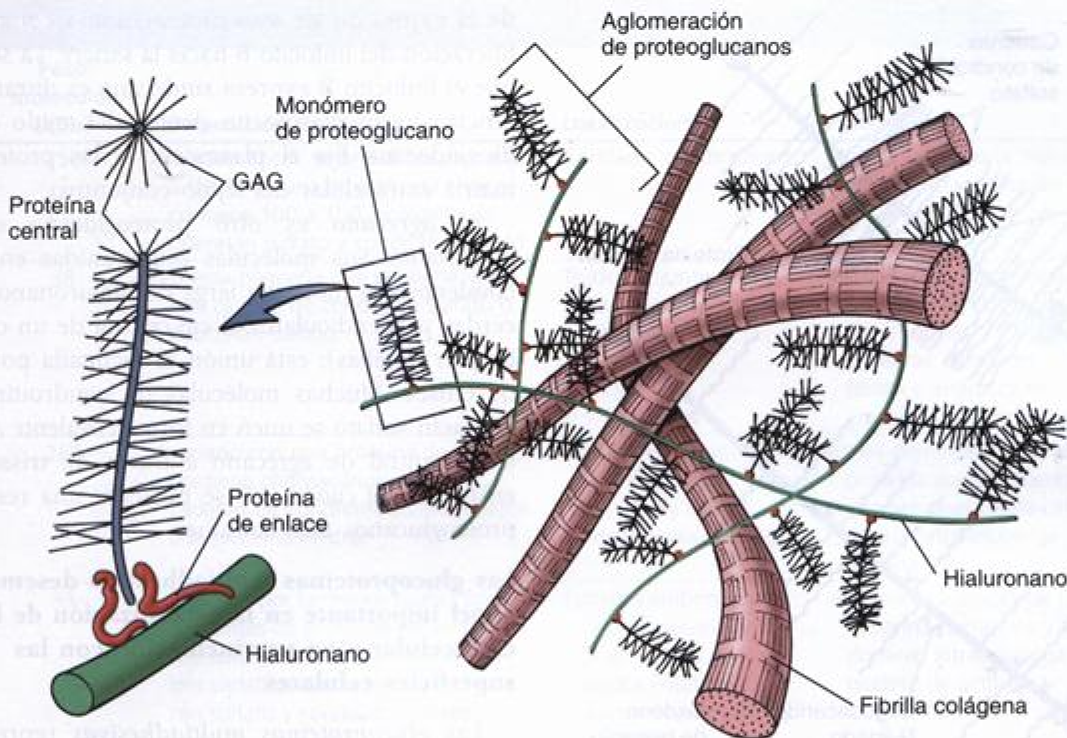


FIGURA 6.16. Estructura de los proteoglucanos. Este dibujo esquemático ilustra, a la izquierda, un monómero de proteoglucano y su relación con la molécula de hialuronano como se representa en la sustancia fundamental del tejido cartilaginoso. El monómero de proteoglucano está compuesto por una proteína central a la cual se unen glucosaminoglucanos (*GAG*) por enlaces covalentes. Este monómero de proteoglucano consiste en alrededor de 100 unidades de GAG unidas a la proteína central. El extremo de la proteína central del monómero de proteoglucano interacciona con una proteína de enlace, que fija el monómero al hialuronano para formar la aglomeración de proteoglucanos. A la derecha, las moléculas de hialuronano que forman aglomeraciones lineales, cada una con muchos monómeros de proteoglucanos, están entrelazadas con una red de fibrillas colágenas.

del tejido cartilaginoso. La presión de tumefacción, o turgencia, que se desarrolla en estas aglomeraciones de proteoglucanos hidrófilas gigantes es responsable de la capacidad del cartílago de resistir la compresión sin inhibir la flexibilidad, lo que las convierte en amortiguadoras de choque excelentes.

Otra función importante del hialuronano es inmovilizar ciertas moléculas en la ubicación deseada de la matriz extracelular. Por ejemplo, posee sitios de fijación para varios factores de crecimiento, como el TGF-β. La unión de los factores de crecimiento a los proteoglucanos puede causar su aglomeración o dispersión local, lo que a su vez inhibe o acrecienta el movimiento de las macromoléculas, los microorganismos o las células neoplásicas (cancerosas) metastásicas migrantes en el medio extracelular. Además, las moléculas de hialuronano actúan como aislantes eficaces porque otras macromoléculas tienen dificultad para difundirse a través de la red densa de este GAG. Con esta propiedad el hialuronano y otros polisacáridos regulan la distribución y el transporte de las proteínas plasmáticas dentro del tejido conjuntivo.

Los proteoglucanos están compuestos por GAG unidos en forma covalente a proteínas centrales

En el tejido conjuntivo la mayoría de los GAG están unidos a proteínas centrales para formar ***proteoglucanos***. Los GAG se extienden perpendicularmente desde el eje central, como las cerdas de un cepillo. La vinculación de los GAG con el centro proteico comprende un trisacárido específico compuesto por dos residuos de galactosa y uno de xilulosa. El trisacárido de enlace está acoplado a través de una unión *O*-glucosídica al centro proteico, que tiene abundantes residuos de serina y treonina, lo que permite la fijación de GAG múltiples. Los proteoglucanos se destacan por su diversidad (*fig. 6.17*). La cantidad de GAG unidos a la proteína central varía desde sólo uno (p. ej., decorina) hasta más de 200 (p. ej., agrecano). Una proteína central puede tener unidos GAG idénticos (como en el caso del fibroglucano o el versicano) o moléculas de GAG diferentes (como en el caso del agrecano o el sindecano).

Los proteoglucanos están presentes en la sustancia fundamental de todos los tejidos conjuntivos y también

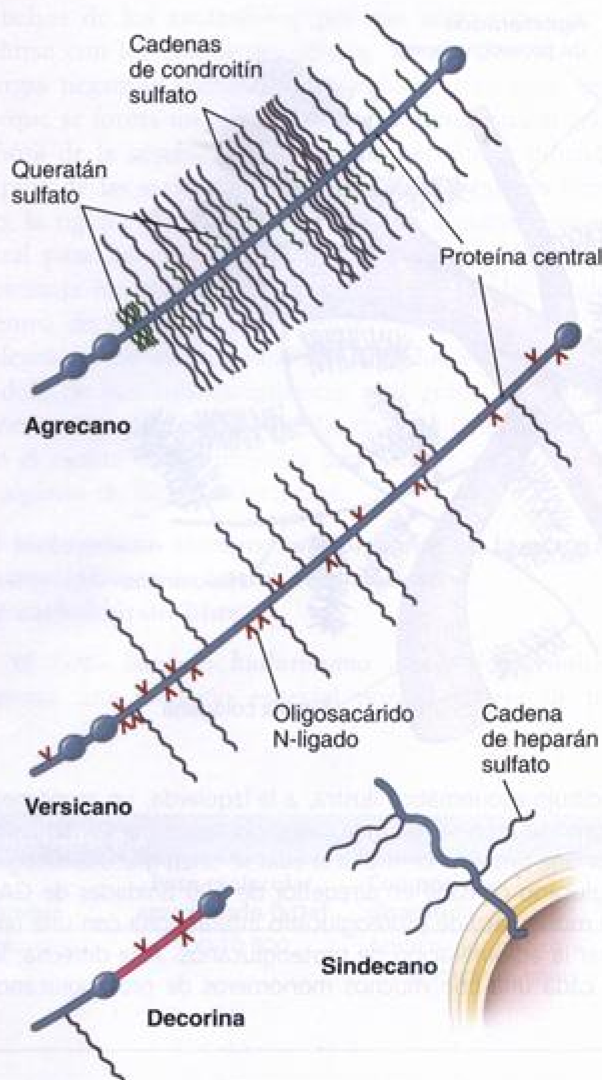


FIGURA 6.17. Monómeros de proteoglucano frecuentes en la matriz del tejido conjuntivo. Obsérvese la diversidad de las moléculas de proteoglucano; la cantidad de GAG unidos a la proteína central varía desde uno en la decorina hasta más de 200 en el agrecano. Nótese también que el versicano posee moléculas de GAG idénticas (condroitín sulfato) fijadas a una molécula central mientras que el agrecano contiene una mezcla de condroitín sulfato y queratán sulfato unidos a la proteína central. El sindecano es un proteoglucano transmembrana que fija la membrana plasmática de la célula a la matriz extracelular.

se los halla en forma de moléculas unidas a membranas en la superficie de muchos tipos celulares. Los proteoglucanos transmembrana, como el ***sindecano***, vinculan las células con moléculas de la matriz extracelular. Por ejemplo, el sindecano se expresa en dos momentos diferentes en la superficie de los linfocitos B. Primero se expresa durante el desarrollo inicial, cuando los linfocitos están adheridos a la proteína de la matriz de la médula ósea conforme sufren la diferenciación. El cese de la expresión de este proteoglucano coincide con la liberación del linfocito B hacia la sangre. La segunda vez que el linfocito B expresa sindecano es durante su diferenciación en plasmocito dentro del tejido conjuntivo. El sindecano fija el plasmocito a las proteínas de la matriz extracelular del tejido conjuntivo.

El ***agrecano*** es otro proteoglucano extracelular importante. Sus moléculas están unidas en forma no covalente a la molécula larga de hialuronano (como las cerdas perpendiculares al eje central de un cepillo para limpiar botellas); esta unión es facilitada por proteínas de enlace. Muchas moléculas de condroitín sulfato y queratán sulfato se unen en forma covalente a cada proteína central de agrecano a través de trisacáridos de enlace. En el *cuadro 6.4* se presenta una reseña de los proteoglucanos más comunes.

Las glucoproteínas multiadhesivas desempeñan un papel importante en la estabilización de la matriz extracelular y en su vinculación con las superficies celulares

Las ***glucoproteínas multiadhesivas*** representan un grupo pequeño pero importante de proteínas que se localizan en la matriz extracelular. Son moléculas de dominios y funciones múltiples que desempeñan un papel importante en la estabilización de la matriz extracelular y en su vinculación con la superficie celular. Poseen sitios de fijación para una gran variedad de moléculas de la matriz, como los colágenos, los proteoglucanos y los GAG; también interaccionan con receptores de la superficie celular, como las integrinas y las lamininas (*fig. 6.18*). Las glucoproteínas multiadhesivas regulan y modulan las funciones de la matriz extracelular relacionadas con el movimiento y la migración de las células, cuya proliferación y diferenciación también estimulan. Entre las glucoproteínas multiadhesivas mejor caracterizadas figuran las siguientes:

- ***Fibronectina*** (250 a 280 kDa), la glucoproteína más abundante del tejido conjuntivo. Las fibronectinas son moléculas diméricas compuestas por dos péptidos semejantes unidos por enlaces disulfuro en un extremo carboxiterminal para formar brazos de 50 nm de longitud (véase fig. 6.18). Cada molécula contiene varios dominios de fijación que interaccionan con diferentes moléculas de la matriz extracelular (p. ej., heparán sulfato, colágeno de tipos I, II y III, fibrina, hialuronano y fibronectina) e integrina, un receptor de la superficie celular. La unión a un receptor de la superficie celular activa a la fibronectina, que luego se arma en fibrillas. La fibronectina cumple una función importante en la adhesión de las células a la matriz extracelular. Hasta el momento se han identificado por lo menos 20 moléculas de fibronectina diferentes.

CUADRO 6.4 Proteoglucanos				
Nombre	**Peso molecular (kDa)**	**Composición molecular**	**Localización**	**Función**
Agrecano	250	Molécula lineal; se une al hialuronano a través de una proteína de enlace; contiene 100 a 150 moléculas de queratán sulfato y condroitín sulfato	Cartílago, condrocitos	Tiene a su cargo la hidratación de la matriz extracelular del cartílago
Decorina	38	Proteína pequeña que contiene sólo una cadena de condroitín sulfato o dermatán sulfato	Tejido conjuntivo, fibroblastos, cartílago y hueso	Actúa en la fibrilogénesis colágena porque se une a moléculas de colágeno vecinas y contribuye a orientar las fibras. Regula el espesor de la fibrilla e interacciona con el factor de crecimiento transformante β (TGF-β)
Versicano	260	Asociado con una proteína de enlace; contiene oligosacáridos y 12-15 cadenas de condroitín sulfato unidos a la proteína central	Fibroblastos, piel, músculo liso, encéfalo y células mesangiales del riñón	Posee dominios símil EGF en la proteína central; participa en las interacciones célula-célula y célula matriz extracelular; se une a la fibulina-1
Sindecano	33	Familia de por lo menos cuatro tipos diferentes de proteoglucanos transmembrana que contienen cantidades variables de moléculas de heparán sulfato y condroitín sulfato	Epitelios embrionarios, células mesenquimáticas, células de los tejidos linfáticos en desarrollo, linfocitos y plasmocitos	El dominio extracelular fija colágenos, heparina, tenascina y fibronectina; el dominio intracelular se une al citoesqueleto de actina

kDa, kilodaltons.

- *Laminina* (140 a 400 kDa), que está presente en las láminas basales y en las láminas externas. Posee sitios de unión para moléculas de colágeno de tipo IV, heparán sulfato, heparina, entactina, laminina y el receptor de laminina en la superficie celular. En el capítulo 5 se describe el proceso de armado de la lámina basal y la función de la laminina en ese proceso.
- *Tenascina* (280 kDa el monómero), que aparece durante la embriogénesis pero cuya síntesis se inactiva en los tejidos maduros. Reaparece durante la curación de las heridas y también está presente en las uniones musculotendinosas y en los tumores malignos. La tenascina es una molécula multimérica vinculada por enlaces disulfuro que consiste en seis cadenas unidas por sus extremos aminoterminales (véase fig. 6.18). Tiene sitios de fijación para fibrinógeno, heparina y factores de crecimiento EGF; en consecuencia, participa en la adhesión de las células a la matriz extracelular.
- *Osteopontina* (44 kDa), que está presente en la matriz extracelular del tejido óseo. Se une a los osteoclastos y los adhiere a la superficie ósea subyacente. La osteopontina desempeña un papel importante en el secuestro del calcio y en la promoción de la calcificación de la matriz extracelular.

En el *cuadro 6.5* se reseñan las glucoproteínas multiadhesivas importantes que hay en la matriz extracelular del tejido conjuntivo.

■ CÉLULAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las células del tejido conjuntivo pueden ser residentes (fijas) o errantes (libres)

Las células que conforman la ***población celular residente*** o ***fija*** son relativamente estables; es típico que se muevan poco y pueden considerarse ***residentes permanentes*** del tejido. Entre estas células residentes o fijas se encuentran:

- ***Fibroblastos*** y sus parientes cercanos, los ***miofibroblastos***
- ***Macrófagos***
- ***Adipocitos*** (células adiposas)
- ***Mastocitos*** (células cebadas)
- ***Células madre mesenquimáticas***

La ***población celular transitoria, libre*** o ***errante*** consiste principalmente en células que han emigrado al tejido desde la sangre en respuesta a estímulos específicos. Estas células son:

- ***Linfocitos***
- ***Plasmocitos*** (células plasmáticas)
- ***Neutrófilos***
- ***Eosinófilos***
- ***Basófilos***
- ***Monocitos***

CUADRO 6.5 Glucoproteínas multiadhesivas

Nombre	Peso molecular (kDa)	Composición molecular	Localización	Función
Fibronectina	250-280	Molécula dimérica formada por dos péptidos semejantes unidos por un enlace disulfuro	Está presente en la matriz extracelular de muchos tejidos	Tiene a su cargo la adhesión celular y media la migración; posee sitios de fijación para integrinas, colágeno de tipo IV, heparina y fibrina
Laminina	140-400	Molécula con forma de cruz compuesta por tres polipéptidos (una cadena α y dos cadenas β)	Está ubicado en las láminas basales de todas las células epiteliales y en las láminas externas de las células musculares, los adipocitos y las células de Schwann	Fija la superficie celular a la lámina basal; posee sitios de fijación para colágeno de tipo IV, heparán sulfato, heparina, entactina, laminina y receptores integrínicos de la superficie celular
Tenascina	1 680	Proteína gigante formada por seis cadenas conectadas por enlaces disulfuro	Mesénquima embrionario, pericondrio, periostio, uniones musculotendinosas, heridas, tumores	Modula las adhesiones celulares a la matriz extracelular; posee sitios de fijación para fibronectina, heparina, factores de crecimiento símil EGF, integrinas y CAM
Osteopontina	44	Polipéptido glucosilado (monocatenario)	Hueso	Se une a los osteoclastos; posee sitios de fijación para calcio, hidroxiapatita y receptores integrínicos en la membrana del osteoclasto
Entactina/nidógeno	150	Glucoproteína sulfatada (monocatenaria) con forma de varilla	Proteína específica de la lámina basal	Vincula la laminina y el colágeno de tipo IV; posee sitios de unión para el perlecano y la fibronectina

kDa, kilodaltons; *EGF*, factor de crecimiento epidérmico; *CAM*, molécula de adhesión celular.

Fibroblastos y miofibroblastos

El fibroblasto es la célula principal del tejido conjuntivo

Los ***fibroblastos*** tienen a su cargo la síntesis de las fibras colágenas, reticulares y elásticas y de los carbohidratos complejos de la sustancia fundamental. La investigación indica que un solo fibroblasto es capaz de producir todos los componentes de la matriz extracelular.

Los fibroblastos se ubican muy cerca de las fibras colágenas. Sin embargo, en los preparados de rutina teñidos con H-E lo único que suele verse es el núcleo, que aparece como una estructura discoide o alargada que a veces contiene un nucléolo evidente. Las finas prolongaciones aplanadas y pálidas que constituyen la mayor parte del volumen del citoplasma por lo general no se ven, en gran medida porque se confunden con las fibras colágenas. En algunas muestras preparadas de manera especial es posible distinguir el citoplasma celular de los componentes fibrosos (*fig. 6.19a*). Cuando se produce material de matriz extracelular durante el crecimiento activo o en la reparación de las heridas (en los ***fibroblastos activados***), el citoplasma del fibroblasto es más extenso y puede presentar basofilia como consecuencia del aumento de la cantidad de RER que se asocia con la síntesis proteica (*fig. 6.19b*). Al examinarlo con el MET se comprueba que el citoplasma de los fibroblastos contiene cisternas del RER y un aparato de Golgi prominente (*fig. 6.20*).

Los fibroblastos presentes en algunos sitios (p. ej., los ubicados justo por debajo del epitelio de la mucosa intestinal, los localizados debajo de la epidermis y los que se hallan alrededor de los epitelios glandulares y tubulares) constituyen una ***población replicativa*** de células que tienen una relación física particularmente íntima con el epitelio suprayacente. Se cree que interaccionan con el epitelio en la renovación y en la diferenciación normales en el organismo adulto (interacción epiteliomesenquimática).

El miofibroblasto tiene propiedades tanto de fibroblastos como de células musculares lisas

El ***miofibroblasto*** es una célula del tejido conjuntivo alargada y fusiforme que no se identifica con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H-E. Con el MET los miofibroblastos muestran características citológicas típicas de los fibroblastos junto con características de células musculares lisas. Además de cisternas de RER y Golgi el miofibroblasto contiene haces de filamentos de actina dispuestos longitudinalmente y cuerpos densos similares a los que se ven en las células musculares lisas (*fig. 6.21*). Lo mismo que en la célula muscular lisa, el núcleo con frecuencia tiene un perfil ondulado, un fenómeno asociado con la contracción celular. El miofibroblasto se diferencia de la célula muscular lisa porque carece de una lámina basal que lo rodee (las células

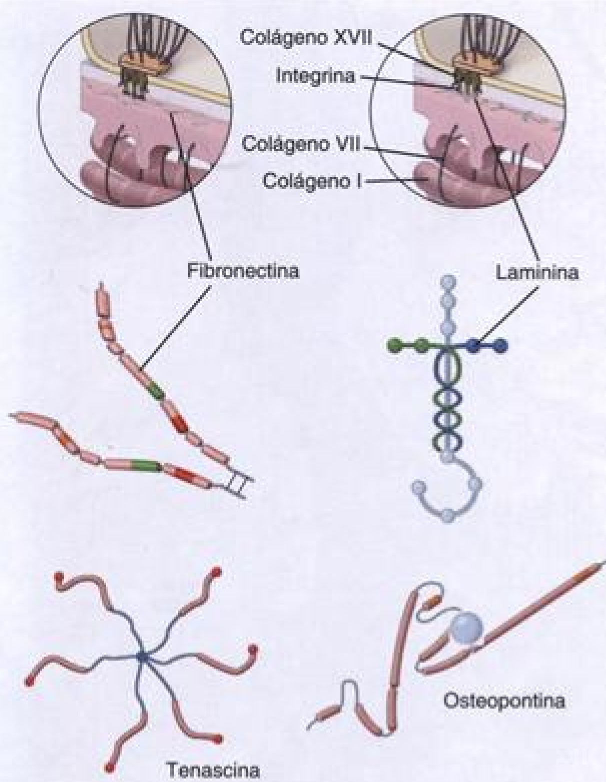


FIGURA 6.18. Glucoproteínas multiadhesivas frecuentes. Estas proteínas se encuentran presentes en la matriz extracelular y son importantes para estabilizar la matriz y vincularla con la superficie de la célula. Son moléculas multifuncionales de formas distintas y poseen sitios de unión múltiples para una gran variedad de moléculas de la matriz extracelular, como colágenos, proteoglucanos y GAG. Obsérvese que las proteínas multiadhesivas interaccionan con receptores de membrana basal, como los receptores de las integrinas y las lamininas.

musculares lisas están rodeadas por una lámina basal o lámina externa). Además, suele existir como célula aislada, aunque sus prolongaciones pueden entrar en contacto con las prolongaciones de otros miofibroblastos. En esos puntos de unión hay nexos (uniones de hendidura), lo cual indica comunicación intercelular.

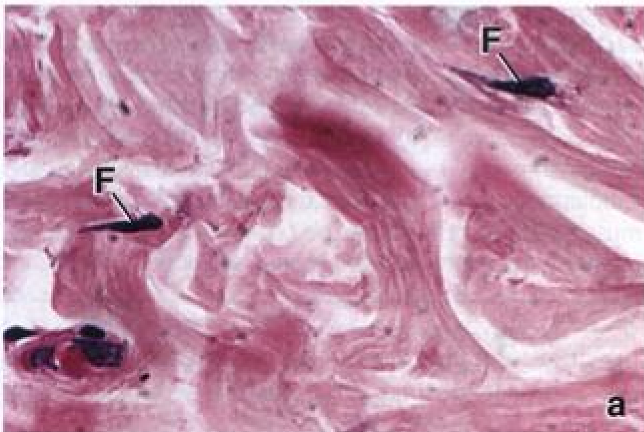
El miofibroblasto interviene en la contracción (retracción) de las heridas, un proceso natural cuyo resultado es el cierre de una herida en la que ha habido pérdida de tejido. Los estudios con MET permiten comprobar que hay muchos miofibroblastos en estos sitios, en particular en el tejido de granulación de estas heridas. Las investigaciones sugieren que estas células serían fibroblastos modificados que habrían respondido a estímulos asociados con el daño y la reparación del tejido.

Macrófagos

Los macrófagos son células fagocíticas derivadas de los monocitos

Los ***macrófagos*** del tejido conjuntivo, también conocidos como ***histiocitos***, derivan de las células sanguíneas llamadas ***monocitos***. Los monocitos migran desde el torrente sanguíneo hacia el tejido conjuntivo, en donde se diferencian en macrófagos.

En la microscopia óptica y con tinciones convencionales los macrófagos del tejido son difíciles de identificar salvo que presenten indicios obvios de actividad fagocítica, es decir, material incorporado visible dentro de su citoplasma. Otra característica que ayuda a la identificación de los macrófagos es un núcleo arriñonado, escotado o indentado. Los lisosomas son abundantes en el citoplasma y pueden ponerse en evidencia con



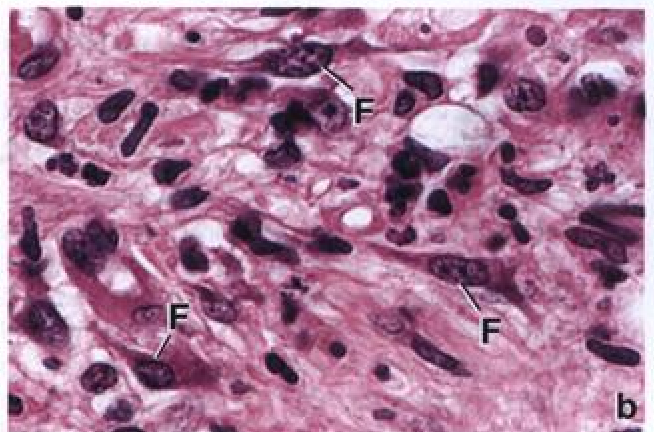


FIGURA 6.19. Fibroblastos en el tejido conjuntivo. a. Microfotografía de una muestra de tejido conjuntivo incluida en parafina y teñida con H-E en la que se ven los núcleos de los fibroblastos (*F*). 600 ×. **b.** Durante el proceso de reparación de una herida los fibroblastos (*F*) activados exhiben un citoplasma más basófilo que se distingue con facilidad en la microscopia óptica. 500 ×.

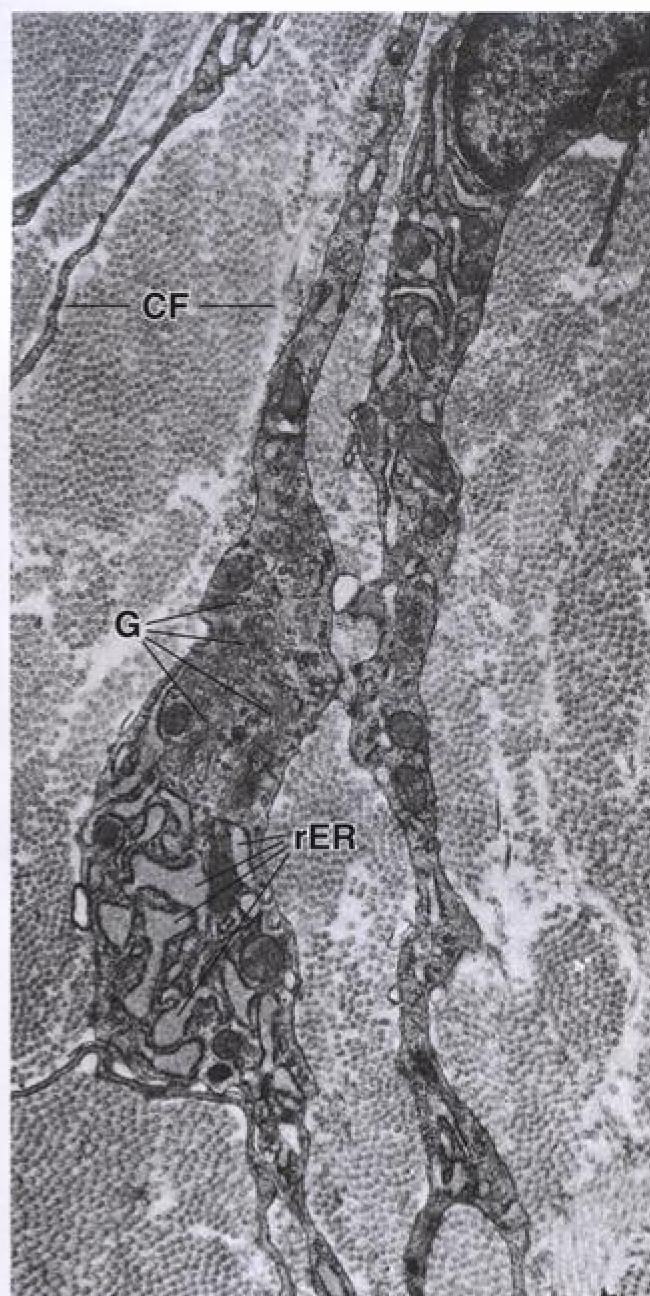


FIGURA 6.20. Microfotografía electrónica de fibroblastos. Aquí se ven prolongaciones de varios fibroblastos. El núcleo de uno de los fibroblastos aparece en el ángulo superior derecho de la fotografía. En el citoplasma hay varias cisternas del retículo endoplasmático rugoso (*rER*) que se hallan distendidas por la gran actividad de síntesis. Cerca del rER se ven las membranas del aparato de Golgi (*G*). Alrededor de las células hay fibrillas colágenas (*CF*); casi todas se han seccionado transversalmente y, por lo tanto, con este aumento se ven como puntos pequeños. 11 000 ×.



FIGURA 6.21. Microfotografía electrónica de un miofibroblasto. La célula posee ciertas características de un fibroblasto, como la cantidad moderada de rER (compárese con la figura 6.20). Sin embargo, hay otras regiones que contienen aglomeraciones de filamentos finos y densidades citoplasmáticas (*flechas*), características típicas de las células musculares lisas. Las *puntas de flecha* señalan fibrillas colágenas de dirección paralela al plano de corte. 11 000 ×.

una técnica histoquímica para detectar actividad de fosfatasa ácida (tanto en la microscopia óptica como en la electrónica); una reacción positiva es una ayuda adicional para la identificación del macrófago. Con el MET en la superficie del macrófago se ven numerosos pliegues y prolongaciones digitiformes (*fig. 6.22*). Los pliegues de la superficie engloban las sustancias que serán fagocitadas.

El macrófago contiene un aparato de Golgi grande, retículo endoplasmático rugoso (RER) y liso (REL), mitocondrias, vesículas de secreción y lisosomas

Los lisosomas del macrófago, junto con las prolonga-

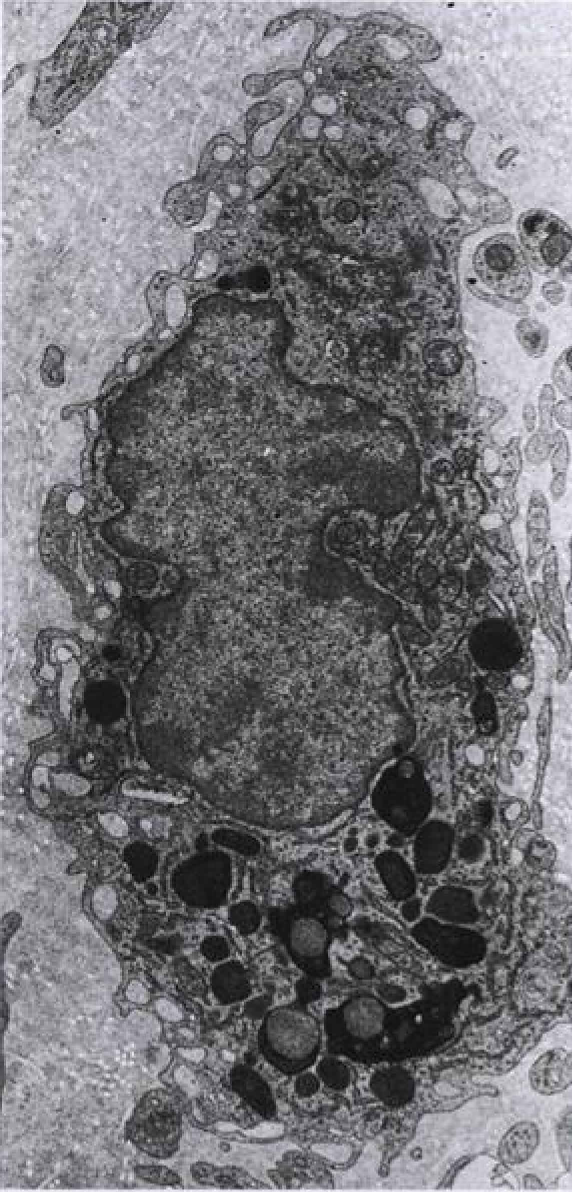


FIGURA 6.22. Microfotografía electrónica de un macrófago. La característica más distintiva del macrófago es su población de vesículas endocíticas, endosomas tempranos y tardíos, lisosomas y fagolisosomas. En la superficie celular se ve cierta cantidad de evaginaciones digitiformes, algunas de las cuales pueden ser cortes de repliegues de la membrana. 10 000 ×.

ciones citoplasmáticas superficiales, son las estructuras más indicativas de la capacidad fagocítica especializada de la célula. El macrófago también puede contener vesículas endocíticas, fagolisosomas y otros indicios de fagocitosis (p. ej., cuerpos residuales). El RER y el aparato de Golgi sustentan la síntesis de las proteínas que intervienen en las funciones fagocíticas y digestivas de la célula, lo mismo que en sus funciones secretoras. Los productos de secreción abandonan la célula por los mecanismos de exocitosis tanto constitutiva como regulada. La secreción regulada puede ser activada por fagocitosis, complejos inmunes, complemento y señales provenientes de los linfocitos (incluida la liberación de ***linfocinas***, moléculas activas desde el punto de vista biológico que ejercen influencia sobre la actividad de otras células). Entre los productos de secreción liberados por los macrófagos hay una gran variedad de sustancias relacionadas con la respuesta inmunitaria, la anafilaxia y la inflamación. La liberación de proteasas neutras y GAGasas (enzimas que degradan GAG) facilita la migración de los macrófagos a través del tejido conjuntivo.

Aunque la función principal del macrófago es la fagocitosis, sea como actividad de defensa (p. ej., fagocitosis de bacterias), sea como operación de limpieza (p. ej., fagocitosis de detritos celulares), también desempeña un papel importante en las reacciones de la respuesta inmunitaria. Los macrófagos poseen en su superficie proteínas específicas conocidas como moléculas del ***complejo mayor*** (*o* ***principal***) ***de histocompatibilidad II*** (*MHC II*), que les permiten interaccionar con los ***linfocitos T helper*** (***coadyuvantes***) ***CD4***$^+$. Cuando los macrófagos fagocitan una célula extraña los antígenos –polipéptidos cortos (de 7 a 10 aminoácidos de longitud) de la célula extraña– son exhibidos en la superficie de las moléculas del MHC II. Si un linfocito T CD4$^+$ reconoce el antígeno exhibido se activa y desencadena una respuesta inmunitaria (véase cap. 14). Como los macrófagos les "presentan" el antígeno a los linfocitos T CD4$^+$ helper se denominan ***células presentadoras de antígenos*** (*APC*).

Cuando encuentran cuerpos extraños grandes los macrófagos pueden fusionarse para formar una célula enorme de hasta 100 núcleos que fagocita el material extraño. Estas células multinucleadas reciben el nombre de ***células gigantes de cuerpo extraño*** (cuando los núcleos se distribuyen en la periferia celular de manera bien ordenada y forman un anillo se las llama ***células de Langhans***).

Mastocitos y basófilos

Los mastocitos se desarrollan en la médula ósea y se diferencian en el tejido conjuntivo

Los ***mastocitos*** (labrocitos o células cebadas) son células del tejido conjuntivo grandes y ovoides (20 a 30 μm de diámetro) con un núcleo esferoidal y un citoplasma repleto de gránulos voluminosos y muy basófilos. No se los identifica con facilidad en los cortes histológicos humanos salvo que se utilicen fijadores especiales para conservar los gránulos. Después de la fijación con glutaraldehído los gránulos de los mastocitos pueden ser puestos en evidencia con colorantes básicos como el azul de toluidina que, como contienen heparina, un glucosaminoglucano muy sulfatado, los tiñe en forma intensa y metacromática (*fig. 6.23a*).

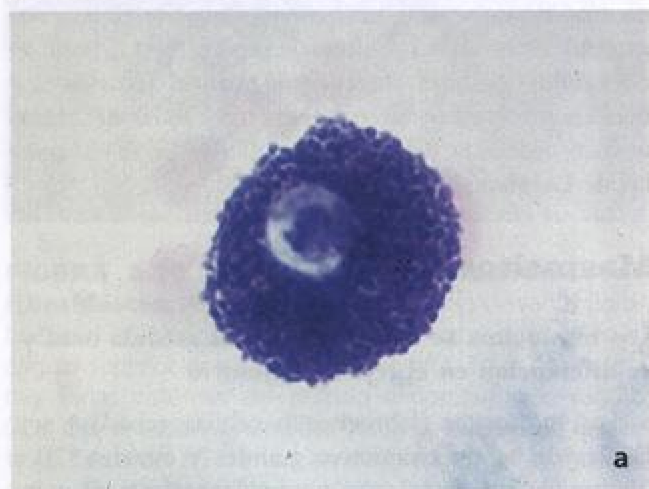
Recuadro 6.3 Consideraciones funcionales: el sistema fagocítico mononuclear

Las células incluidas en el ***sistema fagocítico mononuclear (MPS)*** derivan de monocitos y forman una población de células presentadoras de antígenos (APC) que participan en el procesamiento de sustancias extrañas al organismo. Estas células son capaces de fagocitar con avidez colorantes vitales como el azul tripán y la tinta china, lo que las torna visibles y facilita su identificación con el microscopio óptico. El origen común de las células del MPS en los monocitos es la característica distintiva principal del sistema de acuerdo con la opinión actual y también es el fundamento de la denominación del sistema. Además, las células del MPS tienen receptores para el complemento y el fragmento F_c de las inmunoglobulinas. En el cuadro incluido aquí se ofrece una lista de las diversas células del MPS.

Las células del MPS se asientan en tejidos específicos y pueden adoptar una gran variedad de aspectos morfológicos conforme se diferencian. Las funciones principales de estas células son fagocitosis, secreción (linfocinas), procesamiento antigénico y presentación de antígenos a otras células del sistema inmunitario. Algunas células fagocíticas importantes desde el punto de vista funcional no derivan de los monocitos. Por ejemplo, la microglia está compuesta por células estrelladas pequeñas que se ubican principalmente a lo largo de los capilares del sistema nervioso central y funcionan como células fagocíticas. En general se cree que provienen del mesectodermo de la cresta neural y no de los monocitos pero a pesar de ello se las incluye en el MPS. De un modo similar, se ha comprobado que los fibroblastos de la vaina subepitelial de la lámina propia del intestino y del endometrio uterino pueden diferenciarse en células con características morfológicas, enzimáticas y funcionales de macrófagos del tejido conjuntivo.

Células del sistema fagocítico mononuclear

Nombre de la célula	Localización
Macrófago (histiocito)	Tejido conjuntivo
Macrófago perisinusoidal (célula de Kupffer)	Hígado
Macrófago alveolar	Pulmones
Macrófago	Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y timo
Macrófago pleural y peritoneal	Cavidades serosas
Osteoclasto	Hueso
Microgliocito (célula de Del Río Hortega)	Sistema nervioso central
Célula de Langerhans	Epidermis
Macrófago derivado de fibroblasto	Lámina propia del intestino, endometrio
Célula dendrítica	Ganglios linfáticos, bazo



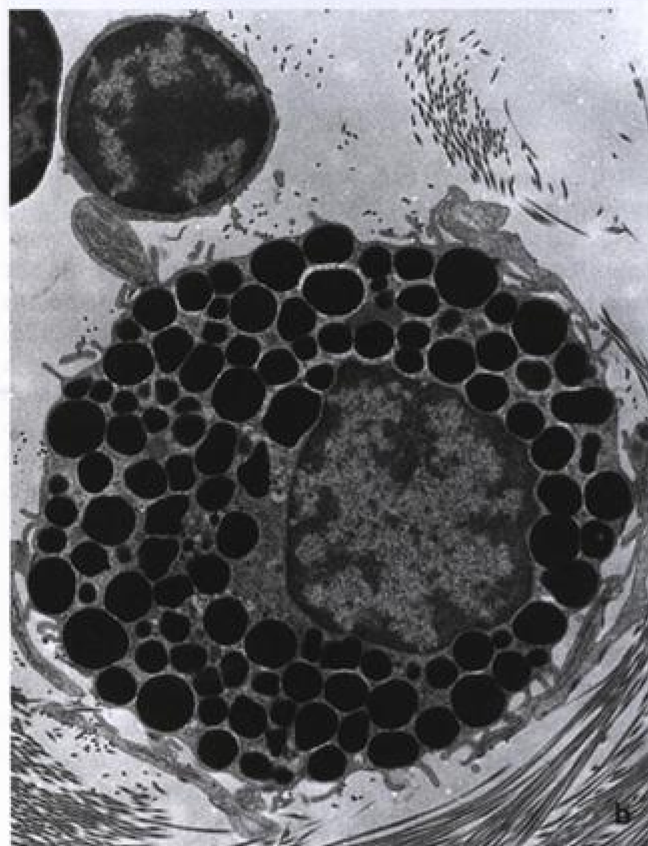


FIGURA 6.23. El mastocito. a. Microfotografía de un mastocito teñido con H-E. Los gránulos se tiñen intensamente y, por su gran cantidad, tienden a aparecer como un conjunto macizo en algunos sitios. La región pálida corresponde al núcleo de la célula. 1 250 ×. **b.** Esta microfotografía electrónica muestra el citoplasma de un mastocito que está prácticamente repleto de gránulos. Obsérvese el linfocito pequeño en el ángulo superior izquierdo de la fotografía. 6 000 ×.

CUADRO 6.6 Comparación entre mastocitos y basófilos

Característica	Mastocitos	Basófilos
Origen	Célula madre (stem cell) hemopoyética	Célula madre (stem cell) hemopoyética
Sitio de diferenciación	Tejido conjuntivo	Médula ósea
Mitosis	Sí (a veces)	No
Longevidad	Semanas a meses	Días
Tamaño	20-30 μm	7-10 μm
Forma del núcleo	Redondeado	Segmentada (en general es bilobulado)
Gránulos	Muchos, grandes, metacromáticos	Pocos, pequeños, basófilos
Receptores superficiales para F_c	Sí	Sí, para anticuerpos IgE
Marcador de actividad celular	Triptasa	Todavía no descubierto

El mastocito está emparentado con el basófilo, una célula de la sangre que contiene gránulos semejantes, pero no es idéntico a él (*cuadro 6.6*). Los mastocitos tienen su origen en una célula madre pluripotencial ($CD34^+$) de la médula ósea y circulan en la sangre periférica en la forma de células agranulares de aspecto monocítico. Después de migrar al tejido conjuntivo estos mastocitos inmaduros se diferencian y producen sus gránulos característicos (*fig. 6.23b*). La superficie celular posee abundancia de microvellosidades y pliegues. El citoplasma contiene pequeñas cantidades de RER, mitocondrias y un aparato de Golgi.

Se han identificado dos tipos de mastocitos humanos de acuerdo con sus características morfológicas y sus propiedades bioquímicas. La mayoría de los mastocitos presentes en el tejido conjuntivo de la piel, la submucosa intestinal, la mama y los ganglios linfáticos axilares contienen gránulos citoplasmáticos con una estructura interna reticulada. Estas células contienen triptasa y quimasa en asociación con sus gránulos y se conocen como ***mastocitos*** MC_{TC}. En cambio, los mastocitos de los pulmones y la mucosa intestinal poseen gránulos con una estructura interna arrollada. Estas células sólo producen triptasa y reciben el nombre de ***mastocitos*** MC_T.

En los gránulos de los mastocitos hay varias sustancias vasoactivas e inmunorreactivas

Los mastocitos liberan sus gránulos al ser estimulados de manera adecuada, como cuando una persona se expone a un antígeno al que ya está sensibilizada. La sensibilización aparece después del encuentro inicial con un antígeno. Durante ese primer encuentro el sistema inmunitario reconoce el antígeno como "no propio". Las células del sistema inmunitario que expresan en su superficie moléculas de anticuerpo específicas contra el antígeno (anticuerpos complementarios o afines) proliferan y se diferencian en células secretoras de anticuerpo especializadas que se llaman plasmocitos. Estos plasmocitos producen los anticuerpos contra el antígeno. Son varias las clases principales de anticuerpos, denominados inmunoglobulinas, que se producen. Las inmunoglobulinas de la clase IgE, que son específicas contra antígenos individuales, son secretadas por los plasmocitos y se unen a receptores de F_c que están localizados en la membrana plasmática de los mastocitos. Durante una exposición ulterior al mismo antígeno en la superficie del mastocito se produce una reacción antígeno-anticuerpo que desencadena la liberación de los gránulos contenidos en el citoplasma de la célula.

La secreción de los gránulos de los mastocitos puede provocar reacciones de hipersensibilidad inmediata, alergia y anafilaxia

Dentro de los gránulos de los mastocitos hay varias sustancias, a saber:

- *Histamina,* que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y por eso causa edema de los tejidos circundantes y una reacción cutánea delatada por prurito (picazón). Además, esta sustancia aumenta la producción de moco en el árbol bronquial y desencadena la contracción del músculo liso de las vías aéreas pulmonares. Los agentes antihistamínicos pueden bloquear los efectos de la histamina. Estos inhibidores competitivos tienen una estructura química semejante y se unen a los receptores histamínicos sin desencadenar los efectos de la histamina.
- *Heparina,* un glucosaminoglucano sulfatado que es anticoagulante. Su expresión se limita esencialmente a los gránulos de los mastocitos y los basófilos. Cuando se une con la antitrombina III y el factor plaquetario IV puede bloquear numerosos factores de la coagulación. Por sus propiedades anticoagulantes la heparina es útil en el tratamiento de la trombosis. También interacciona con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y su receptor para inducir la transducción de señales en las células.
- *Leucotrienos C* (*LTC_4*), *D* (*LTD_4*) y *E* (*LTE_4*), que pertenecen a una familia de lípidos modificados conjugados con glutatión (LTC_4) o cisteína (LTD_4 y LTE_4). Durante la anafilaxia los mastocitos liberan

una mezcla de LTC_4, LTD_4 y LTE_4 que antiguamente se conocía con el nombre de ***sustancia de reacción lenta de la anafilaxia*** (*SRS-A*) (la anafilaxia se describe más adelante). Al igual que la histamina, los leucotrienos desencadenan la contracción prolongada del músculo liso en las vías aéreas pulmonares, lo que provoca broncoespasmo. Sin embargo, esta contracción no puede revertirse mediante el tratamiento con agentes antihistamínicos.

- ***Factor quimiotáctico para los eosinófilos*** (*ECF*) y ***factor quimiotáctico para los neutrófilos*** (*NCF*), que atraen eosinófilos y neutrófilos hacia el sitio de la inflamación. Las secreciones de los eosinófilos contrarrestan los efectos de la histamina y los leucotrienos.
- ***Serinoproteasas*** (***triptasa y quimasa***). La triptasa se concentra en forma selectiva dentro de los gránulos de secreción de los mastocitos humanos (pero no en los basófilos). Se libera de los mastocitos junto con la histamina y sirve como marcador de la activación mastocítica. La quimasa desempeña un papel importante en la generación de angiotensina II en respuesta a la lesión del tejido vascular. La quimasa de los mastocitos también induce la apoptosis de las células musculares lisas vasculares, en particular en la región de las lesiones ateroscleróticas.

Además, durante la activación de los mastocitos se liberan varios mediadores secundarios, como ***interleucinas*** (*IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8*), ***factores de crecimiento*** (*factor de necrosis tumoral* α [*TNF-*α]) y ***prostaglandina D*** (*PGD_2*). Estos mediadores no se almacenan en gránulos sino que son sintetizados por la célula y liberados de inmediato hacia la matriz extracelular.

Los mastocitos son especialmente abundantes en los tejidos conjuntivos de la piel y las membranas mucosas pero no se encuentran presentes en el encéfalo y ni en la médula espinal

Los mastocitos se distribuyen principalmente en el tejido conjuntivo de la piel (***mastocitos*** MC_{TM}) en la vecindad de los vasos sanguíneos pequeños, una diana para la histamina y los leucotrienos. También se encuentran en las cápsulas de los órganos y en el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos de los órganos. Una excepción notable es el sistema nervioso central. Aunque las meninges (cubiertas de tejido conjuntivo que rodean los órganos del sistema nervioso central) contienen mastocitos, el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos de pequeño calibre que hay dentro del encéfalo y la médula espinal carece de estas células. La falta de mastocitos protege al encéfalo y la médula de los efectos potencialmente destructivos del edema característico de las reacciones alérgicas. Los mastocitos también son abundantes en el timo y, en menor medida, en otros órganos linfáticos, pero no están presentes en el bazo.

En ciertas reacciones inmunitarias los basófilos abandonan la circulación para funcionar en el tejido conjuntivo

Los ***basófilos*** también se caracterizan por contener gránulos de secreción muy basófilos en el citoplasma. Lo mismo que la del mastocito, la membrana celular del basófilo posee receptores específicos para el fragmento F_c de la IgE, que se produce en respuesta a la presencia de alergenos. En las reacciones alérgicas las IgE se unen a los receptores de F_c en la superficie del basófilo y esta unión desencadena la exocitosis rápida de los gránulos de secreción del basófilo. La liberación de la histamina, la heparina, el heparán sulfato, los factores quimiotácticos ECF y NCF y la peroxidasa contenidos en los gránulos acrecienta la respuesta vascular en las reacciones de hipersensibilidad cutánea, como las que siguen a las mordeduras o picaduras de insectos. En las personas muy sensibles el antígeno inyectado por un insecto puede desencadenar una liberación masiva de los gránulos (desgranulación masiva) de los basófilos. Esta reacción, a menudo explosiva y potencialmente fatal, se conoce como ***anafilaxia*** o ***choque anafiláctico*** y se caracteriza por la disminución del volumen de sangre circulante (vasos que pierden líquido) y la contracción de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y del árbol bronquial. La persona afectada tiene dificultad para respirar y puede sufrir un exantema (erupción cutánea) además de náuseas y vómitos. Los síntomas y los signos del choque anafiláctico suelen aparecer en 1 a 3 minutos y requieren un tratamiento inmediato con vasoconstrictores como la epinefrina (adrenalina). La determinación de la activación de los basófilos en las reacciones anafilácticas sistémicas todavía es problemática porque aún no se ha ideado una prueba para detectar un marcador celular específico que sea liberado exclusivamente por los basófilos (y no por otras células, como por ejemplo los mastocitos).

Adipocitos

El adipocito es una célula del tejido conjuntivo especializada en el almacenamiento de lípidos neutros y en la producción de varias hormonas

Los ***adipocitos*** o células adiposas se diferencian a partir de células madre mesenquimáticas y acumulan lípidos en su citoplasma en forma gradual. Se encuentran presentes en todo el tejido conjuntivo laxo en forma de células aisladas o en grupos celulares. Cuando se acumulan en gran cantidad forman lo que se conoce como tejido adiposo. Los adipocitos también intervienen en la síntesis de una gran variedad de hormo-

nas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento. Este tejido conjuntivo especializado se describe en el capítulo 9.

Células madre mesenquimáticas y pericitos

Ciertas células del tejido conjuntivo laxo del adulto retienen la potencialidad múltiple de las células mesenquimáticas embrionarias. Estas células, llamadas ***células madre mesenquimáticas***, dan origen a células diferenciadas que actúan en la reparación y la formación de tejido nuevo, como ocurre en la curación de las heridas, y en el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos (neovascularización).

Los pericitos vasculares que se hallan alrededor del endotelio de los capilares y las vénulas son células madre mesenquimáticas

Los ***pericitos***, también llamados ***células adventiciales*** o ***células perivasculares***, se encuentran alrededor de los endotelios capilares y venulares (*fig. 6.24*). Varias observaciones sustentan la interpretación de que los pericitos vasculares en realidad son células madre mesenquimáticas. Los estudios experimentales demuestran que en respuesta a estímulos externos los pericitos expresan una cohorte de proteínas semejantes a las de las células madre de la médula ósea. Los pericitos están rodeados por material de lámina basal que es continuo con la lámina basal del endotelio capilar; por lo tanto, en realidad no están ubicados en el compartimiento de tejido conjuntivo. Es típico que el pericito esté enroscado, al menos en forma parcial, alrededor del capilar y que su núcleo adopte un aspecto semejante al del núcleo de la célula endotelial, es decir aplanado pero curvo para adaptarse a la forma tubular del vaso.

Los estudios realizados con el MET han permitido comprobar que los pericitos que rodean las vénulas de calibre menor tienen características citoplasmáticas casi idénticas a las de las células endoteliales del mismo vaso. Los pericitos asociados con vénulas mayores tienen las características de las células musculares lisas de la túnica media de las venas de pequeño calibre. En los cortes fortuitos paralelos al eje longitudinal de las vénulas las porciones distal y proximal del mismo pericito tienen características de célula endotelial y célula muscular lisa, respectivamente. Estos estudios indican que durante el desarrollo de vasos nuevos las células con características de pericitos se diferenciarían en las células musculares lisas de la pared vascular. El papel de los pericitos como progenitores mesenquimáticos multipotenciales se confirmó experimentalmente en estudios en los cuales se comprobó que pericitos cultivados provenientes de capilares retinianos tenían la capacidad de diferenciarse en células diversas, como osteoblastos, adipocitos, condrocitos y fibroblastos.

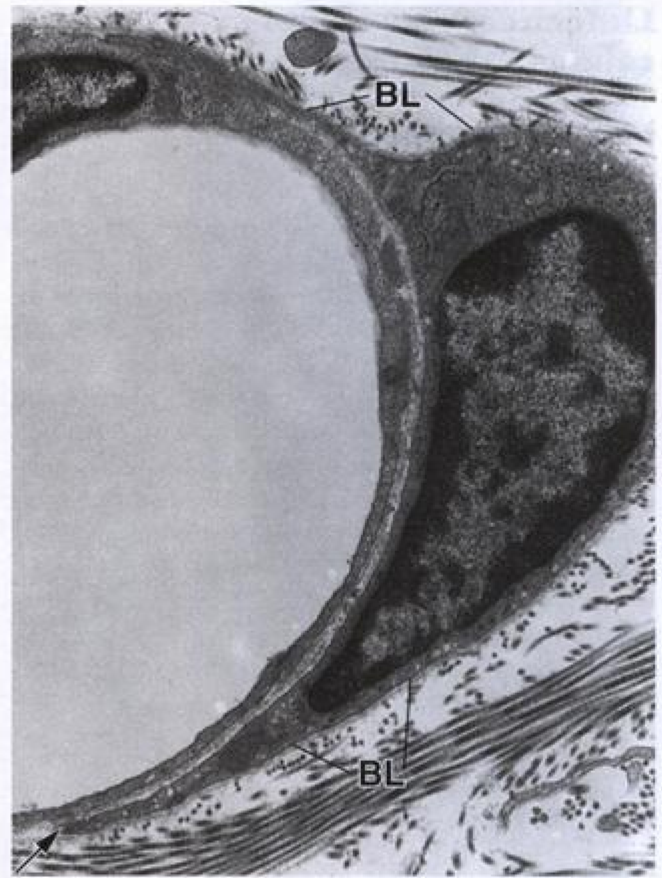


FIGURA 6.24. Microfotografía electrónica de un vaso sanguíneo de pequeño calibre. El núcleo que se ve cortado en el ángulo superior izquierdo pertenece a la célula endotelial que forma la pared del vaso. A la derecha hay otra célula, un pericito, que está en relación estrecha con el endotelio. Obsérvese que la lámina basal (*BL*) que recubre las células endoteliales se divide (*flechas*) para rodear también al pericito. 11 000 ×.

Los fibroblastos y los vasos sanguíneos de las heridas en proceso de curación se originan en las células madre mesenquimáticas que están en la túnica adventicia de las vénulas

En estudios radioautográficos de curación de heridas realizados en pares de animales parabióticos (con circulación cruzada) han permitido comprobar que las células madre mesenquimáticas de la túnica adventicia de las vénulas y las venas de pequeño calibre son la fuente primaria de células nuevas durante la curación. Además, los fibroblastos, los pericitos y las células endoteliales en algunas partes del tejido conjuntivo vecino a la herida se dividen y producen células adicionales que forman tejido conjuntivo y vasos sanguíneos nuevos.

Linfocitos, plasmocitos y otras células del sistema inmunitario

Los linfocitos participan principalmente en las respuestas inmunitarias

Los linfocitos del tejido conjuntivo son las células más pequeñas entre las células libres del tejido conjuntivo (véase fig. 6.23b). Poseen un delgado reborde de citoplasma que rodea un núcleo heterocromático de tinción intensa. Con frecuencia el citoplasma de los linfocitos del tejido conjuntivo no es visible. Es normal que en el tejido conjuntivo de todo el organismo haya una pequeña cantidad de linfocitos. Sin embargo, esta cantidad aumenta drásticamente en los sitios de inflamación tisular causada por agentes patógenos. Los linfocitos son muy abundantes en la lámina propia del tubo digestivo y de las vías respiratorias, en donde participan en la inmunovigilancia contra agentes patógenos y sustancias extrañas que se introducen en el organismo a través del revestimiento epitelial de estos aparatos.

Los linfocitos forman una población heterogénea de por lo menos tres tipos celulares funcionales: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK

En el nivel molecular los linfocitos se caracterizan por la expresión de moléculas específicas en su membrana plasmática llamadas ***proteínas de cúmulo de diferenciación*** (*CD*). Las proteínas CD reconocen ligandos específicos en células diana. Dado que algunas proteínas CD sólo están presentes en tipos específicos de linfocitos, se las considera proteínas marcadoras específicas. Sobre la base de estos marcadores específicos los linfocitos pueden clasificarse en tres tipos funcionales:

- Los ***linfocitos T*** se caracterizan por tener las proteínas marcadoras ***CD2, CD3*** y ***CD7*** y los ***receptores de las células T*** (***TCR***). Estas células poseen una vida larga y son efectoras en la ***inmunidad mediada por células.***
- Los ***linfocitos B*** se caracterizan por la presencia de las proteínas ***CD9, CD19, CD20*** y ***CD24*** y de las inmunoglobulinas adjuntas IgM e IgD. Estas células reconocen antígenos, tienen una vida de duración variable y son efectoras en la ***inmunidad mediada por anticuerpos*** (***inmunidad humoral***).
- Los ***linfocitos NK*** (***natural killer,*** destructores naturales) son linfocitos que no son T ni B que expresan las proteínas ***CD16, CD56*** y ***CD94,*** no halladas en otros linfocitos. Estas células no producen inmunoglobulinas ni expresan TCR en su superficie. En consecuencia, los linfocitos NK no son específicos de antígeno. Sin embargo, con una acción similar a la de los linfocitos T, destruyen células infectadas por virus y algunas células neoplásicas por medio de un mecanismo citotóxico.

En respuesta a la presencia de antígenos, los linfocitos se activan y pueden dividirse varias veces para producir clones de sí mismos. Además, los clones de linfocitos B maduran para convertirse en plasmocitos. En el capítulo 14 se presenta una descripción de la morfología de los linfocitos T y B y también de su función en las reacciones que se producen durante las respuestas inmunitarias.

Los plasmocitos son células productoras de anticuerpos derivadas de los linfocitos B

Los ***plasmocitos*** o ***células plasmáticas*** son componentes destacados del tejido conjuntivo laxo en los sitios donde los antígenos tienden a introducirse en el organismo, por ejemplo, el tubo digestivo y las vías respiratorias. También son componentes normales de las glándulas salivales, los ganglios linfáticos y el tejido hemopoyético. Una vez derivado de su precursor, o sea del linfocito B, el plasmocito tiene una capacidad migratoria limitada y una vida media bastante corta (de 10 a 30 días).

El plasmocito es una célula ovoide de tamaño relativamente grande (20 μm) y una cantidad considerable de citoplasma. El citoplasma muestra una basofilia intensa debido al abundante RER (*fig. 6.25a*). El aparato de Golgi suele ser prominente, dado su gran tamaño y la falta de tinción. En los preparados para la microscopia óptica aparece como una región clara yuxtanuclear que contrasta con la basofilia citoplasmática general.

El núcleo tiene forma esferoidal y es típicamente excéntrico. Su tamaño es pequeño, no mucho mayor que el del núcleo de un linfocito. Exhibe grandes cúmulos de heterocromatina periférica que alternan con regiones claras de eucromatina. Es tradicional describir su aspecto en la microscopia óptica como el de una "rueda de carro" o una "esfera de reloj", distribución en la que la heterocromatina semeja los rayos de la rueda o los números que marcan las horas en el reloj (*fig. 6.25b*). El núcleo heterocromático del plasmocito sorprende un poco dada la función activa de la célula como sintetizadora de gran cantidad de proteínas. No obstante, como estas células producen mucha cantidad de *un solo tipo de proteína* –un anticuerpo específico– sólo se expone un pequeño segmento del genoma para la transcripción.

En el tejido conjuntivo también hay eosinófilos, monocitos y neutrófilos

Como consecuencia de las respuestas inmunitarias y de la lesión de los tejidos ciertas células migran con rapidez desde la sangre hacia el tejido conjuntivo, en particular los neutrófilos y los monocitos. Su presencia en general indica una reacción inflamatoria aguda. En estas reacciones los neutrófilos migran hacia el tejido conjuntivo en una cantidad sustancial, seguidos por

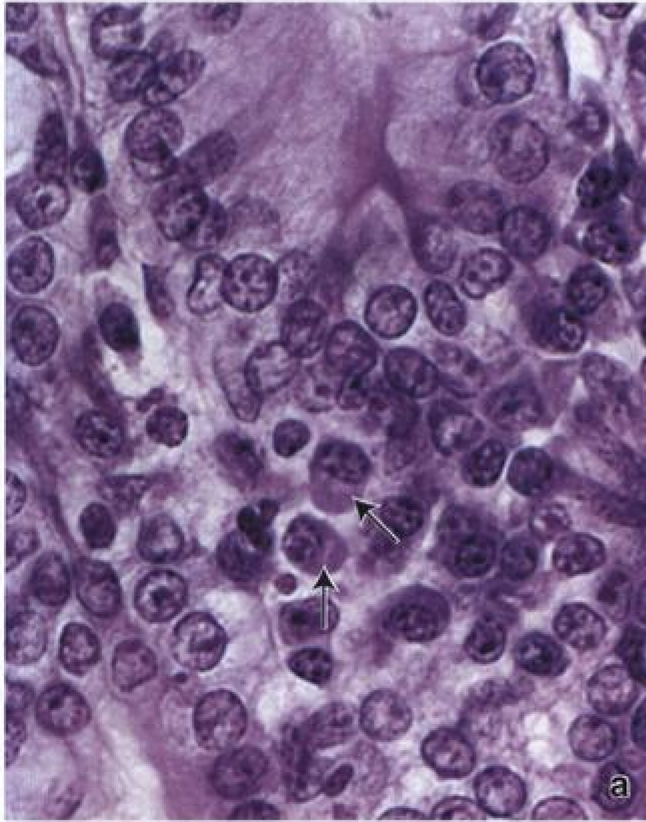




FIGURA 6.25. El plasmocito. a. Esta microfotografía permite ver las características típicas de un plasmocito en un preparado de rutina teñido con H-E. Obsérvense los cúmulos de heterocromatina periférica en alternancia con regiones claras de eucromatina en el núcleo. Nótense también el citoplasma basófilo y la región clara ("negativa") correspondiente al aparato de Golgi (*flechas*). 5 000 ×. **b.** La microfotografía electrónica muestra que un rER extenso ocupa la mayor parte del citoplasma del plasmocito. El aparato de Golgi (*G*) también es bastante grande, lo cual es otro reflejo de la actividad secretora de la célula. 15 000 ×.

muchos monocitos. Como ya se mencionó, los monocitos se diferencian luego en macrófagos. En el capítulo 10 se presenta una descripción de la morfología y la función de estas células. El eosinófilo, que interviene en reacciones alérgicas y en infestaciones parasitarias, también se describe en ese capítulo. Los eosinófilos pueden estar presentes en el tejido conjuntivo normal, en particular en la lámina propia del intestino, como resultado de las respuestas inmunológicas crónicas que se producen en esos tejidos.

7 Tejido cartilaginoso

GENERALIDADES DEL TEJIDO CARTILAGINOSO

El tejido cartilaginoso es una variedad de tejido conjuntivo compuesta por células llamadas condrocitos y una matriz extracelular muy especializada

El tejido cartilaginoso es un tejido avascular compuesto por ***condrocitos*** y una ***matriz extracelular*** abundante. Más del 95% del volumen del cartílago corresponde a la matriz extracelular, que es un elemento funcional de este tejido. Los condrocitos son escasos pero indispensables para la producción y el mantenimiento de la matriz (*fig. 7.1*).

La matriz extracelular del cartílago es sólida y firme aunque un poco maleable, lo que le imparte cierta elasticidad. Como no hay una red vascular dentro del tejido, la composición de la matriz extracelular es decisiva para la supervivencia de los condrocitos. La gran proporción de glucosaminoglucanos (GAG) con respecto al colágeno de tipo II en la matriz cartilaginosa permite la difusión de sustancias entre los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo circundante y los condrocitos dispersos dentro de la matriz, con lo que se mantiene la viabilidad del tejido. Además, la presencia de una gran cantidad de aglomeraciones de proteoglucanos en la matriz cartilaginosa para soportar peso, en especial en los puntos de movimiento constante, como las articulaciones sinoviales (diartrosis). Puesto que mantiene esta propiedad aun durante su propio crecimiento, el tejido cartilaginoso es fundamental para el desarrollo del esqueleto fetal y para la mayoría de los huesos en crecimiento.

Según las características de la matriz el tejido cartilaginoso se divide en tres tipos que difieren en cuanto a su aspecto y sus propiedades mecánicas:

- ***Cartílago hialino***, caracterizado por una matriz que contiene fibras colágenas de tipo II, GAG, proteoglucanos y proteínas multiadhesivas
- ***Cartílago elástico***, caracterizado por fibras elásticas y láminas elásticas además del material de matriz del cartílago hialino
- ***Cartílago fibroso***, caracterizado por una abundancia de fibras colágenas de tipo I además del material de matriz del cartílago hialino

En el *cuadro 7.1* se ofrece una lista de las características, las funciones y las ubicaciones de cada tipo de tejido cartilaginoso.

CARTÍLAGO HIALINO

El cartílago hialino se distingue por tener una matriz amorfa homogénea

La matriz del ***cartílago hialino*** tiene un aspecto vítreo en el estado vivo, de ahí el calificativo de hialino (gr. *hyalos*, vidrio). En toda la extensión de la matriz cartilaginosa hay espacios, llamados ***lagunas*** o ***condroplastos***, que contienen las células cartilaginosas o ***condrocitos.*** El cartílago hialino no es una sustancia simple, homogénea e inerte sino un tejido vivo complejo. Provee una superficie de fricción baja, participa en la lubricación de las articulaciones sinoviales y distribuye las fuerzas aplicadas al hueso subyacente. Aunque su capacidad de reparación es limitada, en circunstancias

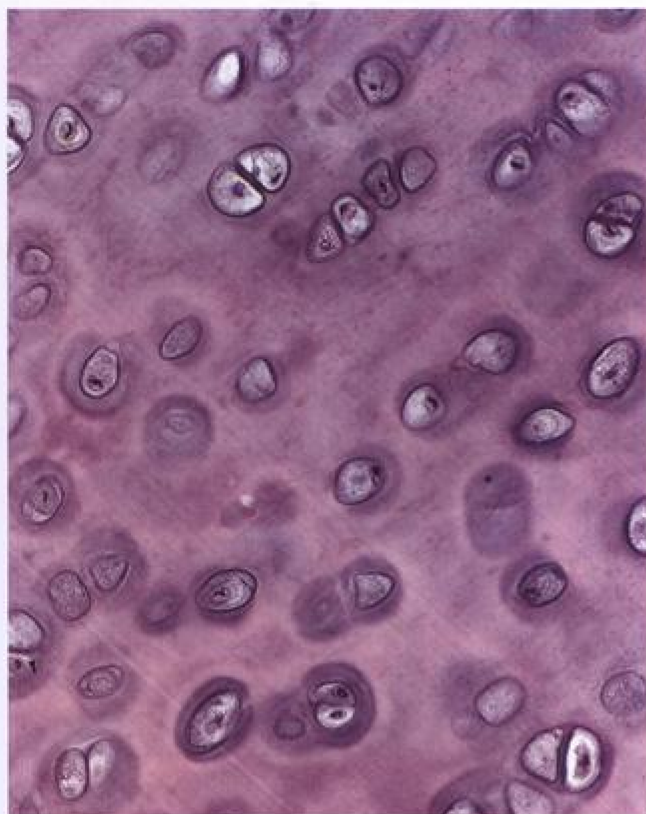


FIGURA 7.1. Estructura general del cartílago hialino. Esta microfotografía de un preparado de rutina teñido con H-E muestra sus características generales. Obsérvese la gran cantidad de matriz extracelular que separa una población de condrocitos escasa. 450 ×.

normales no muestra indicios de desgaste abrasivo durante toda la vida. Una excepción se comprueba en el cartílago articular, en el cual en muchas personas puede producirse una degradación del tejido relacionada con la edad (véase el recuadro 7.1). Las macromoléculas de la ***matriz del cartílago*** hialino consisten en colágeno (en su mayoría fibrillas del tipo II y otras moléculas de colágeno específicas del cartílago), aglomeraciones de proteoglucanos que contienen GAG y glucoproteínas multiadhesivas (proteínas no colágenas). En la *figura 7.2* se ilustra la distribución relativa de los componentes diversos que forman la matriz cartilaginosa.

La matriz del cartílago hialino es producida por los condrocitos y contiene tres clases principales de moléculas

En la matriz del cartílago hialino hay tres clases de moléculas:

- *Moléculas de colágeno.* El colágeno es la proteína principal de la matriz. Cuatro tipos de colágeno participan en la formación de fibrillas matriciales cortas y relativamente delgadas (20 nm de diámetro). La mayor parte de la fibrilla está constituida por ***colágeno de tipo II*** (véase fig. 7.2); el ***colágeno de tipo IX*** facilita la interacción de la fibrilla con las moléculas de proteoglucanos de la matriz, el ***colágeno de tipo XI*** regula el tamaño fibrilar y el ***colágeno de tipo X*** organiza las fibrillas colágenas en una red hexagonal tridimensional. Además, en la matriz también hay ***colágeno de tipo VI***, sobre todo en la periferia de los condrocitos, en donde contribuye a la adhesión de estas células a la armazón matricial. Dado que los tipos II, VI, IX, X y XI sólo se encuentran en cantidades importantes sólo en la matriz cartilaginosa, se ha acordado en llamarlos ***colágenos condroespecíficos*** (moléculas de colágeno específicas del cartílago). (Véase el cuadro 6.2 para una revisión de los diferentes tipos de colágeno.)
- *Proteoglucanos.* La sustancia fundamental del cartílago hialino contiene tres clases de glucosaminoglucanos: ***hialuronano, condroitín sulfato*** y ***queratán sulfato***. Lo mismo que en la matriz del tejido conjuntivo laxo, el condroitín sulfato y el queratán sulfato de la matriz cartilaginosa se unen a una ***proteína central*** para formar un ***monómero de proteoglucano***. El monómero de proteoglucano más importante en el cartílago hialino es el ***agrecano***, que tiene un peso molecular de 250 kDa. Cada molécula contiene alrededor de 100 cadenas de condroitín sulfato y hasta 60 moléculas de queratán sulfato. A causa de los grupos sulfato, las moléculas de agrecano poseen una carga negativa grande con afinidad por las moléculas de agua. Cada molécula lineal de hialuronano se asocia con una gran cantidad de moléculas de agrecano (más de 300), que están unidas al hialuronano por proteínas de enlace en el extremo N-terminal de la molécula para formar grandes ***aglomeraciones de proteoglucanos***. Estas aglomeraciones están unidas a las fibrillas colágenas de la matriz por interacciones electrostáticas y glucoproteínas multiadhesivas (*fig. 7.3*). El atrapamiento de estas aglomeraciones de proteoglucanos de carga muy negativa dentro de la matriz intrincada de fibrillas colágenas es la causa de las propiedades biomecánicas singulares del cartílago hialino. La matriz cartilaginosa también contiene otros proteoglucanos (p. ej., decorina, biglucano y fibromodulina), que no forman aglomeraciones pero se unen a otras moléculas y contribuyen a estabilizar la matriz.
- *Glucoproteínas multiadhesivas.* También llamadas glucoproteínas no colágenas y glucoproteínas no ligadas a proteoglucanos, estas pequeñas proteínas reguladoras y estructurales actúan sobre las interacciones entre los condrocitos y la matriz y tienen valor clínico como marcadores del recambio y de la degeneración del cartílago. Son ejemplos de estas proteínas la ***ancorina CII*** (anexina V del cartílago), una molécula pequeña de 34 kDa que actúa como

CUADRO 7.1 Reseña de las características de los tipos de tejido cartilaginoso

Características	Cartílago hialino	Cartílago elástico	Cartílago fibroso
Ubicación	Tejido esquelético fetal, discos epifisarios, superficie articular de las diartrosis, cartílagos costales, cartílagos de las cavidades nasales, laringe (tiroides, cricoides y aritenoides), anillos traqueales, placas cartilaginosas bronquiales.	Pabellón auricular, conducto auditivo externo, trompa de Eustaquio, algunos cartílagos laríngeos (epiglotis, corniculados y cuneiformes)	Discos intervertebrales, sínfisis pubiana, discos articulares (articulaciones esternoclavicular y temporomandibular), meniscos (articulación de la rodilla), complejo fibrocartilaginoso triangular (articulación de la muñeca), inserciones tendinosas
Función	Resistente a la compresión, provee amortiguación, superficie lisa y de baja fricción para las articulaciones, sostén estructural en el aparato respiratorio (laringe, tráquea, bronquios), constituye el fundamento del desarrollo del esqueleto fetal, la osificación endocondral y el crecimiento de los huesos largos	Provee sostén flexible	Resiste la deformación por fuerzas externas
Presencia de pericondrio	Sí (excepto en el cartílago articular y en los discos epifisarios)	Sí	No
Calcificación	Sí (p. ej., durante la osificación endocondral)	No	Sí (p. ej., calcificación del callo fibrocartilaginoso durante la reparación ósea)
Tipos celulares	Condroblastos, condrocitos	Condroblastos, condrocitos	Condrocitos, fibroblastos
Componentes típicos de la matriz extracelular	Fibrillas de colágeno de tipo II, agrecano (el proteoglucano más importante)	Fibrillas de colágeno de tipo II y fibras elásticas, agrecano	Fibras de colágeno de los tipos I y II, versicano (proteoglucano secretado por los fibroblastos)
Crecimiento	Intersticial y por aposición; muy limitado en los adultos		
Reparación	Capacidad muy limitada; en general forma una cicatriz con generación de cartílago fibroso		

receptor de colágeno en los condrocitos, la ***tenascina*** y la ***fibronectina*** (véase el cuadro 6.6), que también ayudan a fijar los condrocitos a la matriz.

La matriz del cartílago hialino está muy hidratada para permitir la difusión de metabolitos pequeños y la elasticidad

Lo mismo que otras matrices del tejido conjuntivo, la matriz cartilaginosa está muy hidratada. Del 60 al 80% del peso neto del cartílago hialino corresponde a agua intercelular (véase fig. 7.2). La mayor parte de esta agua está fuertemente unida a las ***aglomeraciones de agrecano-hialuronano***, lo que le imparte elasticidad al cartílago. No obstante, cierta cantidad de agua se une de manera lo bastante laxa como para permitir la difusión de metabolitos pequeños hacia los condrocitos y desde ellos.

En el cartílago articular se producen cambios transitorios y regionales del contenido acuoso durante el movimiento y cuando la articulación es sometida a compresión. La gran hidratación y el movimiento acuoso son factores que permiten a la matriz cartilaginosa responda a cargas variables y contribuyen a la capacidad del cartílago para soportar pesos. A lo largo de la vida el cartílago sufre un remodelado interno continuo conforme las células reemplazan las moléculas de la matriz perdidas por degradación. El recambio normal de la matriz depende de la capacidad de los condrocitos de detectar cambios en la composición matricial. El condrocito responde entonces con la síntesis de los tipos adecuados de moléculas nuevas. Además, la matriz actúa como un transductor de señales para los condrocitos incluidos en ella. Así, las compresiones aplicadas al cartílago, como ocurre en las articulaciones sinoviales, crean señales mecánicas, eléctricas y químicas que contribuyen a dirigir la actividad sintética del condrocito. A medida que el organismo envejece la composición de la matriz cambia y

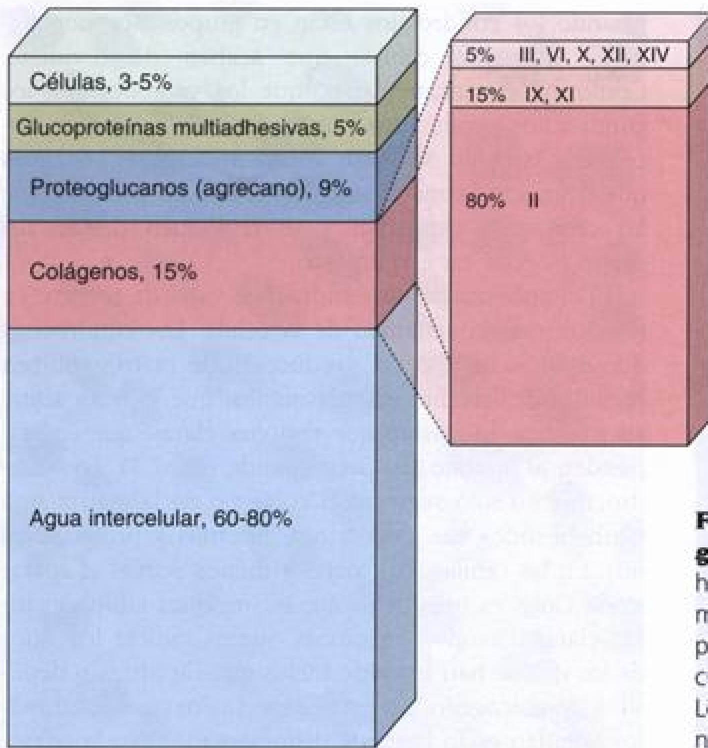


FIGURA 7.2. Composición molecular del cartílago hialino. Este cartílago contiene el 60-80% del peso húmedo del agua intercelular, la cual está unida a las aglomeraciones de proteoglucanos. Alrededor del 15% del peso total se atribuye a las moléculas de colágeno, de las cuales las más abundantes son las de colágeno de tipo II. Los condrocitos forman sólo el 3-5% de la masa cartilaginosa total.

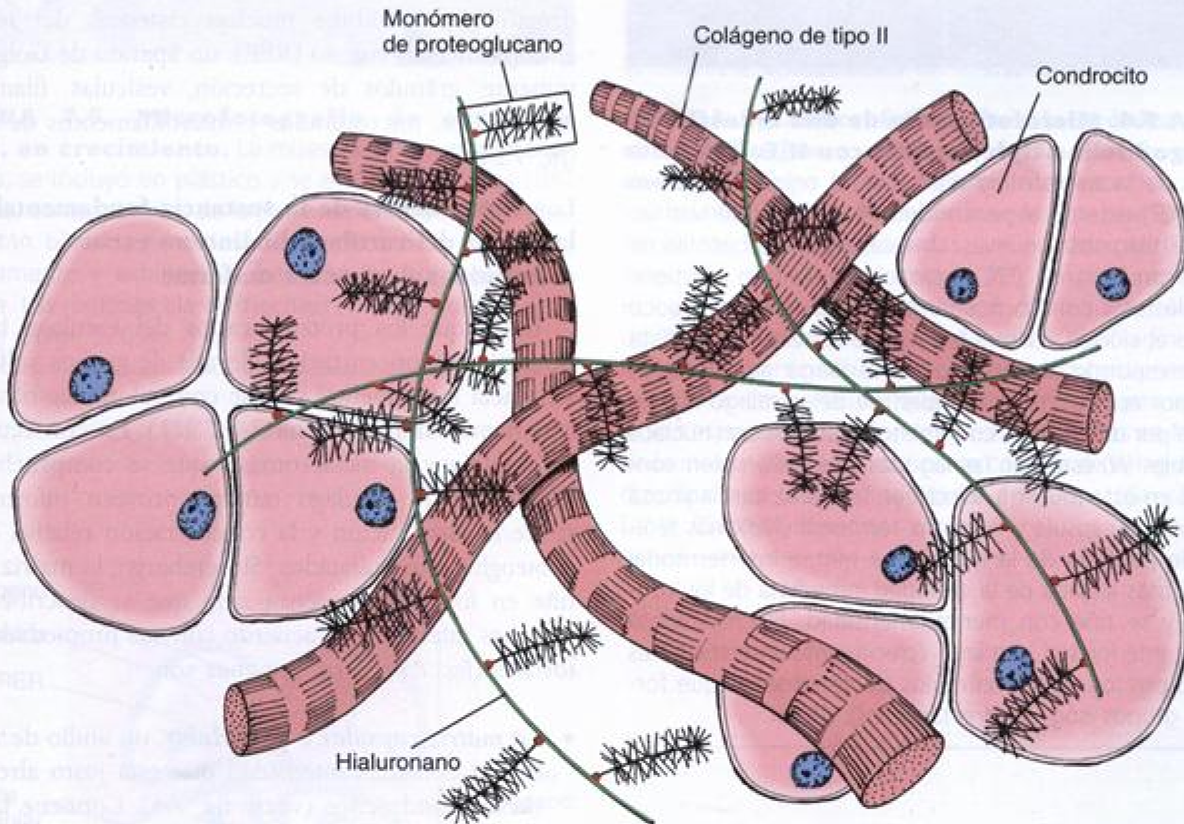


FIGURA 7.3. Estructura molecular de la matriz del cartílago hialino. En esta representación esquemática se ilustra la relación que tienen las aglomeraciones de proteoglucanos con respecto a las fibrillas colágenas de tipo II y los condrocitos en la matriz del cartílago hialino. Una molécula de hialuronano que forma una aglomeración lineal con muchos monómeros de proteoglucanos está entrelazada con una red de fibrillas colágenas. Los monómeros de proteoglucanos (como el agrecano) consisten en unos 180 glucosaminoglucanos unidos a una proteína central. El extremo de la proteína central contiene una región fijadora de hialuronano que está unida al hialuronano por medio de una proteína de enlace.

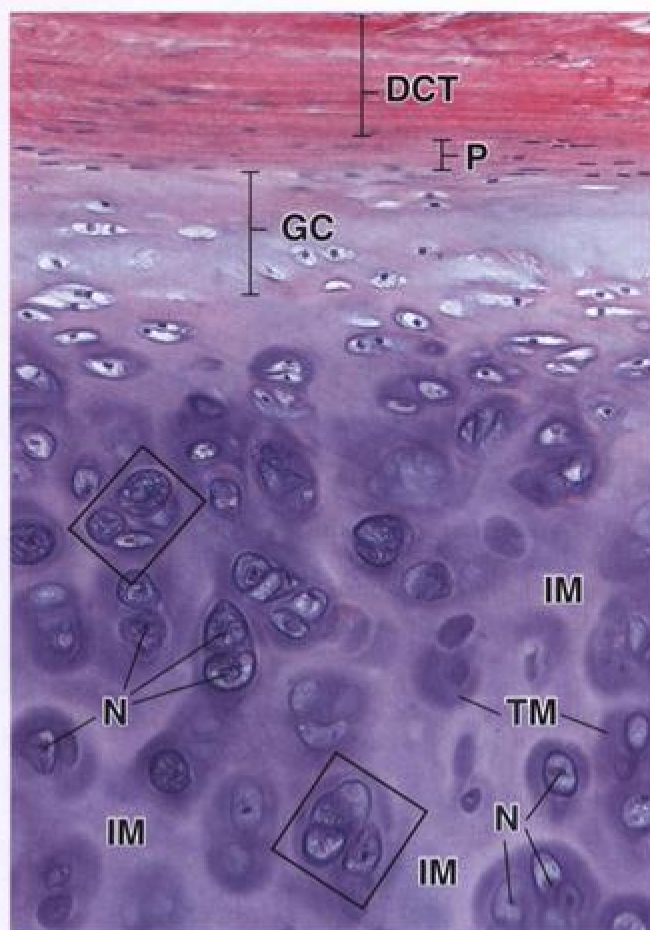


FIGURA 7.4. Microfotografía de una muestra de cartílago hialino típico teñida con H-E. En la parte superior de la microfotografía se ve el tejido conjuntivo denso (*DCT*) externo al pericondrio (*P*), del cual derivan las células cartilaginosas nuevas. Una capa apenas basófila de cartílago proliferante (*GC*) bajo el pericondrio contiene condroblastos y condrocitos inmaduros que exhiben poco más que el núcleo en una laguna de aspecto vacío. Esta capa corresponde al depósito de cartílago nuevo (crecimiento por aposición) en la superficie del cartílago hialino existente por debajo. Los condrocitos maduros con núcleos bien visibles (*N*) están en las lagunas y se hallan bien conservados en esta muestra. Producen la matriz cartilaginosa que exhibe la cápsula y la matriz territorial (*TM*) más teñidas en la periferia de la laguna. La matriz interterritorial (*IM*) está más alejada de la vecindad inmediata de los condrocitos y se tiñe con menos intensidad. El crecimiento desde el interior del cartílago (crecimiento intersticial) es reflejado por los pares y cúmulos de condrocitos que forman los grupos isógenos (*rectángulos*). 480 ×.

los condrocitos pierden su capacidad de responder a estos estímulos.

Los condrocitos son células especializadas que producen y mantienen la matriz extracelular

En el cartílago hialino los condrocitos se distribuyen solos o en cúmulos llamados ***grupos isógenos*** (*fig 7.4*). Cuando los condrocitos están en grupos isógenos significa que son células que acaban de dividirse. Conforme sintetizan matriz, que los va rodeando, los condrocitos producidos por la división celular se dispersan. También secretan metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz cartilaginosa para permitir que las células se expandan y se reubiquen dentro del grupo isógeno en crecimiento.

El citoplasma de los condrocitos varía de aspecto en relación con la actividad de la célula. Los condrocitos que están activos en la producción de matriz exhiben regiones de basofilia citoplasmática, que indican síntesis proteica, lo mismo que regiones claras, que corresponden al aparato de Golgi grande (*fig. 7.5*). Los condrocitos no sólo secretan el colágeno de la matriz sino también todos sus glucosaminoglucanos y proteoglucanos. En las células más viejas y menos activas el aparato de Golgi es más pequeño; las regiones citoplasmáticas claras, cuando son obvias, suelen indicar los sitios de los que se han extraído inclusiones lipídicas o depósitos de glucógeno. En estos especímenes los condrocitos también están bastante distorsionados por la retracción que ocurre luego de la pérdida de los lípidos y el glucógeno durante la preparación del tejido. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) el condrocito activo exhibe muchas cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER), un aparato de Golgi prominente, gránulos de secreción, vesículas, filamentos intermedios, microtúbulos y microfilamentos de actina (*fig. 7.6*).

Los componentes de la sustancia fundamental de la matriz del cartílago hialino no están distribuidos de manera uniforme

Dado que los proteoglucanos del cartílago hialino poseen una concentración elevada de grupos sulfato, la sustancia fundamental se tiñe con colorantes básicos y con hematoxilina (lámina 7, p. 211). En consecuencia, la basofilia y la metacromasia que se comprueban en los cortes de cartílago teñidos proveen información sobre la distribución y la concentración relativa de los proteoglucanos sulfatados. Sin embargo, la matriz no se tiñe en forma homogénea sino que se describen tres regiones diferentes de acuerdo con sus propiedades tintoriales (*fig. 7.7*). Estas regiones son:

- ***La matriz capsular*** o ***pericelular***, un anillo de matriz teñida con más intensidad que está justo alrededor de los condrocitos (véase fig. 7.4). Contiene la concentración más alta de proteoglucanos sulfatados, hialuronano, biglucanos y varias glucoproteínas multiadhesivas (p. ej., fibronectina y laminina). La matriz capsular contiene casi con exclusividad fibrillas de colágeno de tipo VI, que forman una red compacta alrededor de cada condrocito. El colágeno de tipo VI se une a receptores integrínicos de la superficie celu-

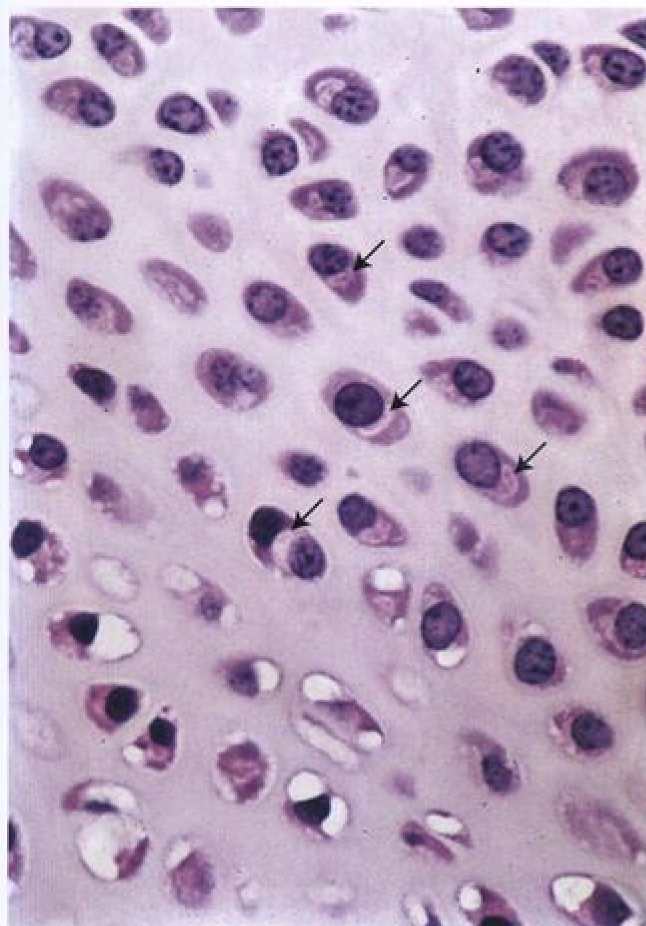


FIGURA 7.5. Microfotografía de cartílago joven, en crecimiento. La muestra se fijó en glutaraldehído, se incluyó en plástico y se tiñó con H-E. Los condrocitos, en especial los de la parte superior de la fotografía, están bien conservados. El citoplasma se ha teñido intensamente y exhibe una basofilia de homogeneidad relativa. Las regiones claras (*flechas*) corresponden al aparato de Golgi. 520 ×.

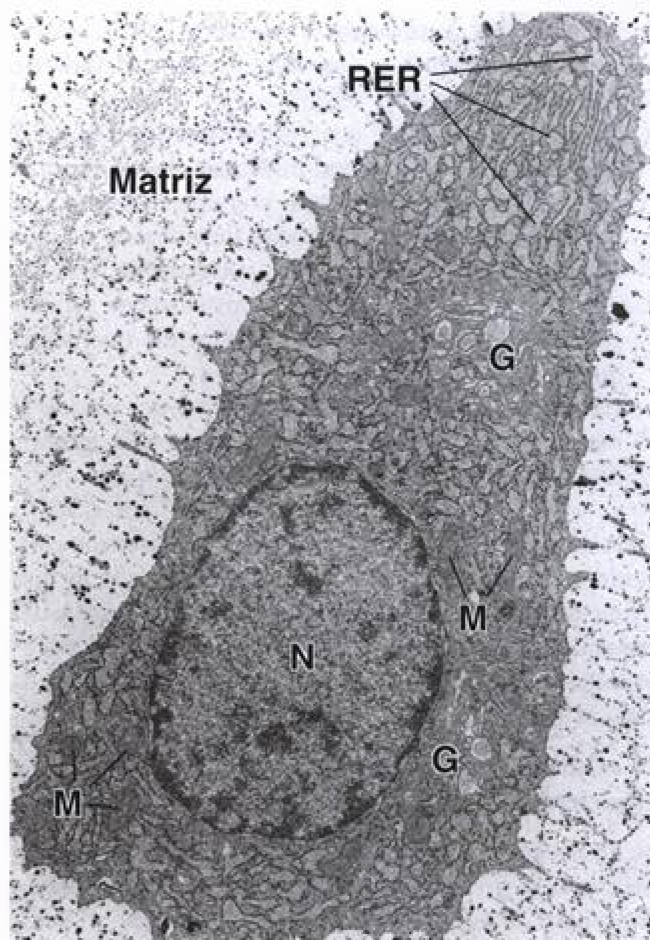


FIGURA 7.6. Microfotografía electrónica de un condrocito joven activo y de la matriz que lo rodea. El núcleo (*N*) del condrocito es excéntrico (como los de la figura 7.5) y el citoplasma contiene numerosas cisternas del RER algo dilatadas, un aparato de Golgi (*G*) extenso y muchas mitocondrias (*M*). La gran cantidad de RER y el aparato de Golgi extenso indican que la célula está dedicada a la síntesis activa de matriz cartilaginosa. Las numerosas partículas oscuras en la matriz contienen proteoglucanos. Las partículas que se encuentran junto a la célula son especialmente grandes y están ubicadas en la región de la matriz que se conoce como cápsula de la laguna condrocítica o en la matriz territorial. 15 000 ×. (Gentileza del Dr. H. Clarke Anderson.)

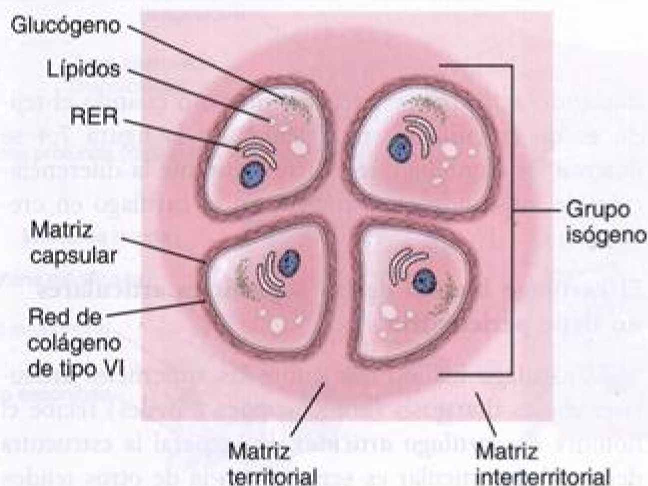


FIGURA 7.7. Diagrama que ilustra las diferentes regiones de la matriz cartilaginosa. Están señaladas las matrices capsular, territorial e interterritorial. Las características de cada una se describen en el texto.

lar y fija los condrocitos a la matriz. En la matriz capsular también hay una concentración elevada de colágeno de tipo IX.

- *La matriz territorial*, una región que está un poco más alejada de la vecindad inmediata de los condrocitos. Rodea el grupo isógeno y contiene una red de distribución aleatoria de fibrillas de colágeno de tipo II con cantidades menores de colágeno de tipo IX. Además, tiene una concentración más baja de proteoglucanos sulfatados y se tiñe con menos intensidad que la matriz capsular.
- *La matriz interterritorial*, una región que rodea la matriz territorial y ocupa el espacio entre los grupos de condrocitos.

Además de estas diferencias regionales en la concentración de los proteoglucanos sulfatados y la distribución de las fibrillas colágenas, la disminución del contenido de proteoglucanos que ocurre con el envejecimiento del cartílago también se refleja en diferencias de tinción.

El cartílago hialino provee un molde para el esqueleto en desarrollo del feto

En las etapas iniciales del desarrollo fetal el cartílago hialino es el precursor del tejido óseo que se origina en el proceso de ***osificación endocondral*** (*fig. 7.8*). Al principio la mayor parte de lo que serán los huesos largos no es más que moldes de cartílago que tienen una forma semejante a la del hueso maduro (lámina 8, fig. 2, p. 213). Durante el proceso de desarrollo, cuando gran parte del cartílago es reemplazado por hueso, un resto de tejido cartilaginoso perdura en el límite entre la diáfisis y las epífisis para permitir que el hueso crezca a lo largo; es la ***placa epifisaria de crecimiento*** (***disco epifisario***). Este cartílago seguirá siendo funcional mientras el hueso crezca en longitud (*fig. 7.9*). En el adulto el único cartílago que queda del esqueleto cartilaginoso embrionario está en las articulaciones (cartílago articular) y en la jaula torácica (cartílagos costales). En el adulto también hay cartílago hialino en las estructuras de sostén interno de la tráquea, los bronquios, la laringe y la nariz.

Un tejido conjuntivo adherido con firmeza, el pericondrio, rodea el cartílago hialino

El ***pericondrio*** es un tejido conjuntivo denso compuesto por células que no pueden distinguirse de los fibroblastos. En muchos aspectos el pericondrio se parece a la cápsula que rodea las glándulas y otros órganos. También funciona como una fuente de células cartilaginosas nuevas. Cuando hay crecimiento activo el pericondrio se presenta dividido en una ***capa interna celular***, que da origen a células cartilaginosas nuevas, y una ***capa externa fibrosa***. Esta división no siempre es obvia, en especial cuando el pericondrio no está produciendo activamente cartílago nuevo o cuando el tejido es de crecimiento muy lento. En la figura 7.4 se ilustran los cambios que ocurren durante la diferenciación de los condrocitos nuevos en el cartílago en crecimiento.



FIGURA 7.8. Microfotografía de varios de los cartílagos que forman el esqueleto primitivo del pie. El cartílago hialino de los huesos del tarso en desarrollo será reemplazado por tejido óseo conforme avance la osificación endocondral. En esta etapa inicial del desarrollo se están formando las articulaciones sinoviales entre las piezas del esqueleto tarsal cartilaginoso. Obsérvese que las superficies no articulares de los moldes de cartílago hialino de los huesos del tarso están cubiertas de pericondrio, que también contribuye a la formación de las cápsulas articulares. A la izquierda de la fotografía, en la escotadura del cartílago del medio también se ve un tendón (*T*) en desarrollo. 85 ×.

El cartílago hialino de las superficies articulares no tiene pericondrio

El cartílago hialino que cubre las superficies articulares de las diartrosis (articulaciones móviles) recibe el nombre de ***cartílago articular***. En general la estructura del cartílago articular es semejante a la de otros tejidos

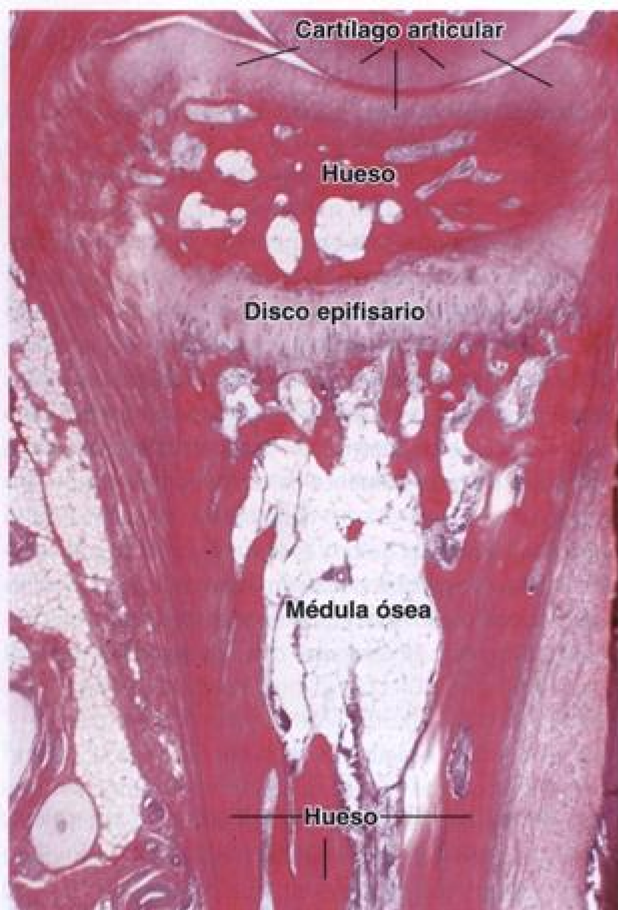


FIGURA 7.9. Microfotografía del extremo proximal de un hueso largo en crecimiento. Un disco de cartílago hialino –el disco epifisario– separa la epífisis, de ubicación más proximal, de la diáfisis, distal con respecto al disco y de forma conoide. El cartílago articular en la superficie de la epífisis forma parte de una articulación sinovial y también está compuesto por tejido cartilaginoso hialino. Mientras que el cartílago epifisario desaparece cuando cesa el crecimiento en largo del hueso, el cartílago articular perdura toda la vida. Los espacios dentro del hueso están ocupados por médula ósea. 85 ×.

cartilaginosos hialinos. Sin embargo, la superficie libre o articular carece de pericondrio. Además, en la superficie opuesta, el tejido cartilaginoso está en contacto con el tejido óseo y tampoco tiene pericondrio. El cartílago articular es un resto del molde original de cartílago hialino que precedió a la formación del hueso y persiste durante toda la vida adulta.

En los adultos el cartílago articular mide de 2 a 5 mm de espesor y está dividido en cuatro zonas (*fig. 7.10*):

- La ***zona superficial*** (***tangencial***) es una región resistente a la compresión que está en contacto con el líquido articular. Contiene abundantes condrocitos alargados y aplanados que están rodeados por una condensación de fibrillas de colágeno de tipo II distribuidas en fascículos paralelos a la superficie libre.
- La ***zona intermedia*** (***transicional***) está debajo de la zona superficial y contiene condrocitos redondeados distribuidos sin ningún orden dentro de la matriz. Las fibrillas colágenas están menos organizadas y se hallan distribuidas con una orientación más o menos oblicua con respecto a la superficie.
- La ***zona profunda*** (***radial***) se caracteriza por la presencia de condrocitos redondeados pequeños que se hallan dispuestos en columnas cortas perpendiculares a la superficie libre del cartílago. Las fibrillas colágenas están dispuestas entre las columnas, paralelas al eje longitudinal del hueso.
- La ***zona calcificada*** tiene como característica que su matriz está calcificada y posee condrocitos pequeños. Esta zona está separada de la zona profunda (radial) por una línea regular, ondulada y muy calcificada que recibe el nombre de ***marca de marea***. Por arriba de esta línea la proliferación de los condrocitos dentro de las lagunas provee las células nuevas para el ***crecimiento intersticial***. En la renovación del

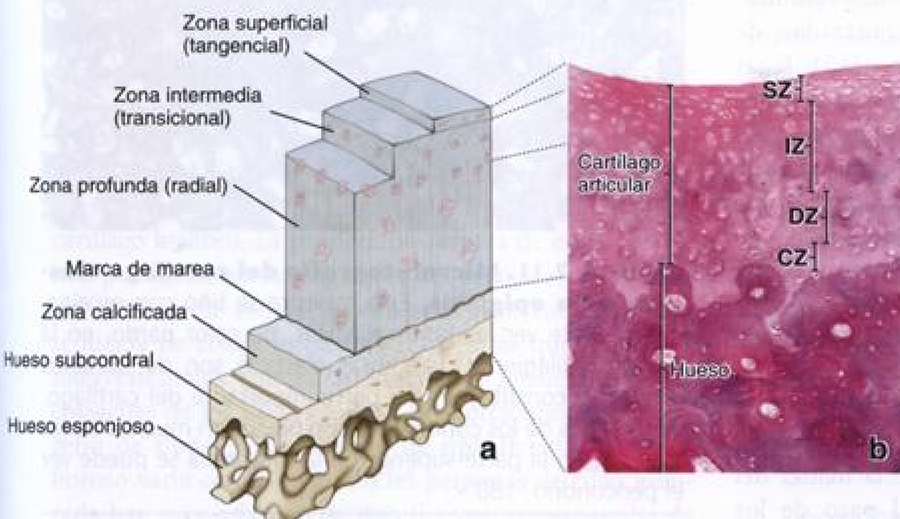


FIGURA 7.10. Diagrama y microfotografía del cartílago articular. **a.** Este diagrama muestra la organización de la red de colágeno y de los condrocitos en las diversas zonas del cartílago articular. **b.** Microfotografía del cartílago articular normal de un adulto. En la zona superficial (*SZ*) hay condrocitos alargados y aplanados. La zona intermedia (*IZ*) contiene condrocitos redondeados. En la zona profunda (*DZ*) aparecen condrocitos dispuestos en columnas cortas. La zona calcificada (*CZ*), que limita con el hueso, exhibe una matriz calcificada y carece de condrocitos. Además, esta zona es de tinción más pálida que la matriz de las zonas más superficiales. La marca de marea está indicada por la *línea de puntos*. 160 ×.

Recuadro 7.1 Correlación clínica: artrosis

La **artrosis**, una artropatía degenerativa, es uno de los tipos más frecuentes de enfermedad articular. Su patogenia se desconoce, pero está relacionada con el envejecimiento y la lesión del cartílago articular. La mayoría de las personas muestran algún indicio de esta enfermedad a los 65 años. La artrosis se caracteriza por dolores articulares (artralgias) crónicos con grados diversos de deformidad de las articulaciones y de destrucción del cartílago articular. La enfermedad afecta con frecuencia las articulaciones que soportan peso: coxofemorales (cadera), femorotibiales (rodilla), intervertebrales lumbares inferiores y articulaciones de las manos y de los pies. Hay una disminución de la cantidad de proteoglucanos que causa una reducción del contenido de agua intercelular en la matriz cartilaginosa. Los condrocitos también desempeñan un papel importante en la patogenia de la artrosis. Dado que generan interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la producción de metaloproteinasas se estimula, mientras que la síntesis de colágeno de tipo II y de proteoglucanos por estas células se inhibe. En las etapas iniciales de la enfermedad la capa superficial del cartílago articular se destruye. Finalmente, la destrucción del cartílago se extiende hasta el hueso, en donde el tejido óseo subcondral expuesto se convierte en la nueva superficie articular. Estos cambios determinan una reducción progresiva de la movilidad y un aumento del dolor con los movimientos articulares. La artrosis no tiene cura y el tratamiento se centra en el alivio del dolor y el entumecimiento para permitir un mayor espectro de movimiento articular. La enfermedad puede estabilizarse con la edad pero con más frecuencia progresa lentamente con discapacidad final a largo plazo.

cartílago articular los condrocitos migran desde esta región hacia la superficie articular libre.

El proceso de renovación del cartílago articular maduro es muy lento, lo que constituye un reflejo de la red muy estable de colágeno de tipo II y de la vida media prolongada de sus moléculas de proteoglucanos. Además, en el cartílago articular sano la actividad de las metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-13) es baja.

CARTÍLAGO ELÁSTICO

El cartílago elástico se distingue por tener elastina en la matriz

Además de los componentes normales de la matriz del cartílago hialino, la matriz del cartílago elástico también contiene una red densa de fibras elásticas ramificadas y anastomosadas y láminas interconectadas de material elástico (*fig. 7.11* y lámina 9, p. 215). Estas fibras y láminas se pueden detectar en los cortes histológicos de parafina mediante el uso de técnicas de coloración especiales como la de resorcina-fucsina y la de orceína. El material elástico le confiere al cartílago propiedades elásticas además de la distensibilidad y la maleabilidad que son características del cartílago hialino.

Hay cartílago elástico en el pabellón auricular, en las paredes del conducto auditivo externo, en la trompa de Eustaquio y en la epiglotis de la laringe. El cartílago de todos estos sitios está rodeado por un pericondrio, semejante al que se encuentra alrededor de la mayoría de los cartílagos hialinos. A diferencia de la matriz del cartílago hialino, que se calcifica con el paso de los años, la matriz del cartílago elástico no se calcifica durante el proceso de envejecimiento.

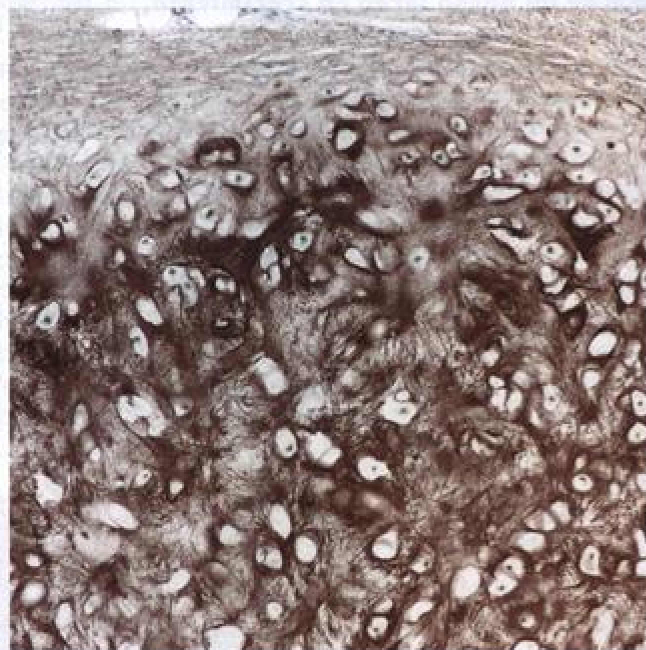


FIGURA 7.11. Microfotografía del cartílago elástico de la epiglotis. Esta muestra se tiñó con orceína, que permite ver las fibras elásticas, de color pardo, en la matriz cartilaginosa. Las fibras elásticas son de tamaños diversos y constituyen una parte importante del cartílago. Los núcleos de los condrocitos son obvios en muchas de las lagunas. En la parte superior de la fotografía se puede ver el pericondrio. 180 ×.

CARTÍLAGO FIBROSO

El cartílago fibroso está compuesto por condrocitos y su material de matriz en combinación con tejido conjuntivo denso

El *cartílago fibroso* o *fibrocartílago* es una combinación de tejido conjuntivo denso modelado y cartílago hialino. Los condrocitos están dispersos entre las fibras colágenas, solos, en hileras y formando grupos isógenos (*fig. 7.12* y lámina 10, p. 217). Su aspecto es similar al de los condrocitos del cartílago hialino pero hay mucho menos material de matriz asociado con ellos y no hay pericondrio alrededor como en los cartílagos hialino y elástico. En los cortes de cartílago fibroso es típico ver una población de células con núcleos redondeados y una pequeña cantidad de material de matriz amorfo circundante. Estos núcleos pertenecen a los condrocitos. Dentro de las regiones fibrosas se ven núcleos que son alargados o están aplanados. Estos son núcleos de fibroblastos.

El cartílago fibroso es típico de los discos intervertebrales, la sínfisis pubiana, los discos articulares de las articulaciones esternoclavicular y temporomandibular, los meniscos de la rodilla, complejo fibrocartilaginoso triangular (articulación de la muñeca y ciertos sitios en los que los tendones se insertan en los huesos. La presencia de cartílago fibroso en estos sitios es indicativa de que el tejido debe soportar fuerzas de compresión y distensión. El cartílago actúa a la manera de un amortiguador. El grado en el que inciden las fuerzas mencionadas se refleja en la cantidad de material de matriz que ha producido el cartílago.

La matriz extracelular del cartílago fibroso se caracteriza por tener fibrillas colágenas tanto de tipo I como de tipo II

Las células del cartílago fibroso sintetizan una gran variedad de moléculas de matriz extracelular no sólo durante la etapa de desarrollo sino también durante su etapa madura bien diferenciada. Esto permite que el fibrocartílago responda a cambios en el medio externo (como las fuerzas mecánicas, las modificaciones nutricionales y las concentraciones variables de las hormonas y los factores de crecimiento). La matriz extracelular del cartílago fibroso contiene cantidades importantes de colágeno de tipo I (característico de la matriz del tejido conjuntivo) y colágeno de tipo II (característico del cartílago hialino). La proporción relativa de estos colágenos puede variar. Por ejemplo, los meniscos de la articulación de la rodilla poseen sólo una cantidad muy reducida de colágeno de tipo II mientras que los discos intervertebrales contienen cantidades iguales de fibras colágenas de los tipos I y II. La proporción entre el colágeno de tipo I y el colágeno de tipo II en el cartílago fibroso varía con la edad. En las personas de edad avanzada hay más colágeno de tipo II como consecuencia de la actividad metabólica de los condrocitos, que producen fibrillas de colágeno de tipo II en forma continua y las secretan hacia la matriz circundante. Además, la matriz extracelular del cartílago fibroso contiene más cantidad de *versicano* (un monómero de proteoglucano secretado por los fibroblastos) que de agrecano (producido por los condrocitos). El versicano también puede unirse al hialuronano para formar aglomeraciones de proteoglucanos muy hidratadas (véase el cuadro 6.5)

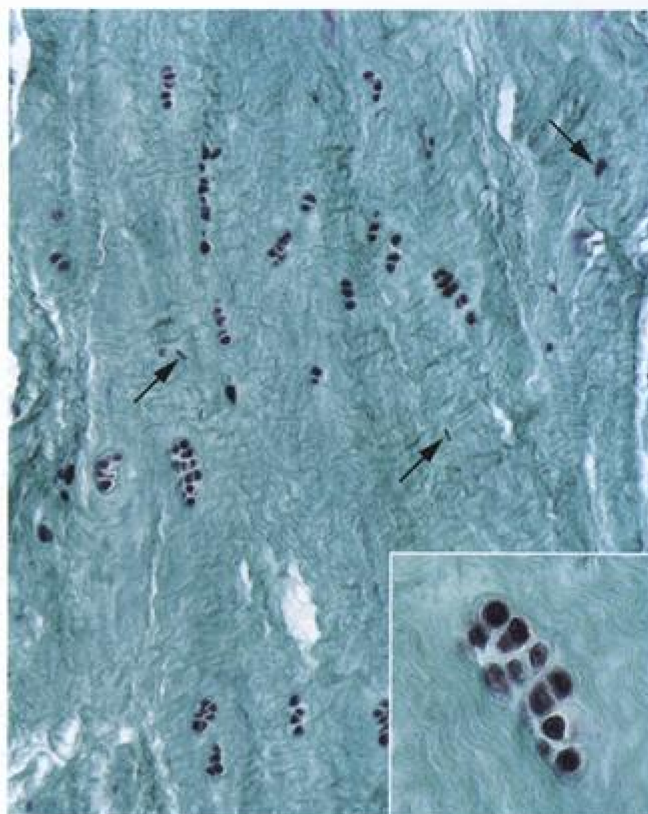


FIGURA 7.12. Microfotografía del cartílago fibroso de un disco intervertebral. Las fibras colágenas aparecen verdes en este corte teñido con una técnica tricrómica de Gomori. El tejido es de aspecto fibroso y contiene una cantidad relativamente escasa de fibroblastos con núcleos alargados (*flechas*) y más abundancia de condrocitos con núcleos redondeados oscuros. Los condrocitos están agrupados en el espacio muy cerca unos de otros y se organizan en hileras entre las fibras colágenas o en grupos isógenos. 160 ×. **Detalle.** Grupo isógeno visto con más aumento. Los condrocitos están contenidos dentro de lagunas. Es típico que alrededor de los condrocitos haya poca matriz cartilaginosa. 700 ×.

CONDROGÉNESIS Y CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO

La mayoría de los cartílagos se originan en el mesénquima

La *condrogénesis*, el proceso de desarrollo del carti-

lago, comienza cuando se aglomeran células mesenquimáticas condroprogenitoras y forman un cúmulo celular redondeado y denso. En la cabeza la mayor parte del cartílago tiene su origen en cúmulos de ectomesénquima derivado de células de las crestas neurales. Conocido como ***nódulo condrógeno***, un cúmulo de células mesenquimáticas o ectomesenquimáticas señala el sitio de formación del cartílago hialino. La expresión del ***factor de transcripción SOX-9*** desencadena la diferenciación de estas células en ***condroblastos***, los que se van separando progresivamente conforme depositan matriz a su alrededor. Una vez que el material de matriz los ha rodeado por completo reciben el nombre de ***condrocitos***. El tejido mesenquimático que hay alrededor del nódulo condrógeno da origen al pericondrio. La condrogénesis está regulada por una gran cantidad de moléculas entre las cuales hay ligandos extracelulares, receptores nucleares, factores de transcripción, moléculas adhesivas y proteínas de la matriz. Además, el crecimiento y el desarrollo del esqueleto de cartílago son afectados por las fuerzas biomecánicas. Estas fuerzas no sólo regulan la forma, la regeneración y el envejecimiento del cartílago sino que también modifican las interacciones célula-matriz extracelular dentro de este tejido.

El cartílago es capaz de experimentar dos tipos de crecimiento: por aposición e intersticial

Con el inicio de la secreción de matriz el crecimiento del cartílago continúa por una combinación de dos procesos:

- *Crecimiento por aposición,* proceso en el cual se forma cartílago nuevo sobre la superficie de un cartílago preexistente.
- *Crecimiento intersticial,* proceso de formación de cartílago nuevo en el interior de un cartílago preexistente.

Las células cartilaginosas nuevas producidas durante el ***crecimiento por aposición*** derivan de la capa interna (profunda) del pericondrio circundante. Estas células se parecen a fibroblastos en cuanto a la forma y función y producen el componente colágeno del pericondrio (colágeno de tipo I). No obstante, cuando se inicia el crecimiento del cartílago las células sufren un proceso de diferenciación guiado por la expresión del factor de transcripción SOX-9. Las prolongaciones citoplasmáticas desaparecen, el núcleo se redondea y el citoplasma aumenta de tamaño y se torna más prominente. Estos cambios determinan que la célula se convierta en un condroblasto. Los condroblastos sintetizan la matriz cartilaginosa, incluidas las fibras de colágeno de tipo II. La matriz nueva aumenta la masa del cartílago; al mismo tiempo, para mantener la población celular del pericondrio se producen nuevos fibroblastos.

Las células cartilaginosas nuevas producidas durante el ***crecimiento intersticial*** surgen de la división mitótica de los condrocitos dentro de sus lagunas (véase fig. 7.4). Esto sólo es posible porque los condrocitos conservan la capacidad de dividirse y la matriz cartilaginosa circundante es distensible, lo que posibilita la actividad secretora adicional. Al principio las células hijas producidas por la división condrocítica ocupan la misma laguna pero conforme se secreta matriz nueva aparece una separación entre ellas y en ese momento cada célula ocupa su propia laguna. A medida que se secreta una cantidad mayor de matriz, las células se van separando cada vez más. En consecuencia, el crecimiento global del cartílago es resultado de la secreción intersticial de nuevo material de matriz por los condrocitos y de la aposición de matriz secretada por los condroblastos recién diferenciados.

REPARACIÓN DEL CARTÍLAGO HIALINO

El cartílago tiene una capacidad limitada de reparación

El cartílago puede tolerar bastante bien la acción de fuerzas intensas y repetidas pero cuando se daña manifiesta una incapacidad de curación llamativa, incluso ante las lesiones más leves. Esta falta de respuesta a la lesión es consecuencia de la avascularidad del cartílago, de la inmovilidad de los condrocitos y de la capacidad limitada de proliferación de los condrocitos maduros. Es posible cierto grado de reparación, pero sólo si el defecto comprende el pericondrio. En estas lesiones la reparación es resultado de la actividad de las células progenitoras pluripotenciales que hay en el pericondrio. Sin embargo, aun en este caso las células cartilaginosas que se producen son pocas o ninguna. La reparación comprende, en su mayor parte, la producción de tejido conjuntivo denso.

En el nivel molecular la reparación del cartílago es un equilibrio tentativo entre el depósito de colágeno de tipo I en la forma de tejido cicatrizal y la restauración por la expresión de los colágenos condroespecíficos. No obstante, en los adultos es común que se formen vasos sanguíneos nuevos en el sitio de la herida en proceso de curación, lo que estimula el desarrollo de tejido óseo en lugar de una verdadera reparación del cartílago. La capacidad de autorreparación limitada que tiene el cartílago puede ocasionar problemas de importancia en la cirugía cardiotorácica, como la cirugía de revascularización coronaria (bypass de la arteria coronaria), porque hay que cortar los cartílagos costales para lograr el acceso a la cavidad torácica. Varios tratamientos pueden mejorar la curación del cartílago articular, entre los que se incluyen los injertos de pericondrio, los trasplantes celulares, la inser-

ción de matrices artificiales y la administración de factores de crecimiento.

Cuando el cartílago hialino se calcifica es reemplazado por tejido óseo

El cartílago hialino tiende a la calcificación, un proceso en el que se depositan cristales de fosfato de calcio en la matriz cartilaginosa. La calcificación de la matriz del cartílago hialino es un hallazgo habitual en tres situaciones bien definidas:

- Se calcifica la porción del cartílago articular que está en contacto con el tejido óseo en los huesos en crecimiento y del adulto, pero no la porción superficial.
- Siempre se produce la calcificación del cartílago que está por ser reemplazado por tejido óseo (osificación endocondral) durante el período de crecimiento de una persona.
- En el adulto el cartílago hialino se calcifica con el tiempo como parte del proceso de envejecimiento.

En la mayoría de estas situaciones, dado el tiempo suficiente, el cartílago que se calcifique será reemplazado por tejido óseo. Por ejemplo, en las personas de edad avanzada no es infrecuente hallar que partes de los cartílagos traqueales han sido reemplazadas por tejido óseo (*fig. 7.13*). Los condrocitos normalmente obtienen todos sus nutrientes y eliminan sus desechos por difusión a través de la matriz. Cuando la matriz se calcifica la difusión se ve impedida y los condrocitos sufren tumefacción y mueren. La consecuencia final de este acontecimiento es la degradación de la matriz calcificada y su reemplazo por tejido óseo.

Según algunos investigadores en el proceso de eliminación del cartílago interviene un tipo celular específico, llamado ***condroclasto***, que se parece a un osteoclasto tanto en morfología como en función lítica. Se cree que estas células se introducen en el cartílago junto con los brotes de vasos sanguíneos nuevos y es posible, en efecto, que deriven de células madre (stem cells) perivasculares o medulares óseas. No obstante, su origen exacto se desconoce. La mayoría de los estudios sobre la estructura y la función de los condroclastos se han realizado en mandíbulas en desarrollo, en las cuales la resorción del cartílago de Meckel no es seguida por el reemplazo óseo (osificación endocondral). Es probable que los condroclastos aparezcan en los sitios donde se está eliminando cartílago. En lo que se refiere a la osificación endocondral, su participación es un tema sujeto a debate.



FIGURA 7.13. Microfotografía de un anillo traqueal de un anciano, teñido con H-E. Las regiones más oscuras y basófilas en el lado izquierdo de la microfotografía corresponden a matriz cartilaginosa (*C*) normal. Las regiones más claras y eosinófilas corresponden al tejido óseo (*B*) que ha reemplazado la matriz cartilaginosa original. En el centro de la fotografía puede verse una gran cavidad medular que se ha formado dentro de la estructura cartilaginosa. 75 ×.

8 Tejido óseo

GENERALIDADES DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es un tejido conjuntivo que se caracteriza por tener una matriz extracelular mineralizada

El tejido óseo es una forma especializada de tejido conjuntivo que, como otros tejidos conjuntivos, está compuesto por células y matriz extracelular. La característica que distingue al tejido óseo de los otros tejidos conjuntivos es la mineralización de su matriz, que produce un tejido muy duro capaz de proveer *sostén* y *protección*. El mineral es fosfato de calcio en la forma de ***cristales de hidroxiapatita*** $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$.

En virtud de su contenido mineral el tejido óseo sirve también como *sitio de depósito* de calcio y fosfato. Tanto el calcio como el fosfato pueden ser movilizados de la matriz ósea y captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones adecuadas en todo el organismo. Por lo tanto, además de brindar sostén y protección, el tejido óseo desempeña un papel secundario importante en la regulación homeostática de la calcemia (concentración de calcio en la sangre).

La matriz ósea contiene sobre todo colágeno de tipo I junto con otras proteínas (no colágenas) de la matriz

Los principales componentes estructurales de la matriz ósea son el colágeno de tipo I y, en menor medida, el colágeno de tipo V. En la matriz también se han encontrado vestigios de otros tipos de colágeno, como los tipos III, XI y XIII. Todos los colágenos constituyen alrededor del 90% del peso total de las proteínas de la matriz ósea.

La matriz también contiene otras proteínas no colágenas que forman la sustancia fundamental del tejido óseo. Como componentes menores del tejido, dado que constituyen sólo el 10% del peso total de las proteínas de la matriz ósea, son indispensables para el desarrollo, el crecimiento, el remodelado y la reparación del hueso. Tanto el colágeno como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar el tejido óseo. Los cuatro grupos principales de proteínas no colágenas que hay en la matriz ósea son:

- *Macromoléculas de proteoglucanos*, que contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de ***glucosaminoglucanos*** (hialuronano, condroitín sulfato y queratán sulfato) unidos en forma covalente. Contribuyen a que el tejido óseo ofrezca resistencia a la compresión. También tienen a su cargo la fijación de los factores de crecimiento e inhibirían la mineralización. Los proteoglucanos se describen en detalle en el capítulo 6 (p. 177).
- *Glucoproteínas multiadhesivas*, que actúan en la adhesión de las células óseas y las fibras colágenas a la sustancia fundamental mineralizada. Algunas de las glucoproteínas más importantes son la ***osteonectina*** (que sirve como adhesivo entre el colágeno y los cristales de hidroxiapatita) y ***sialoproteínas*** como la ***osteopontina*** (que media la adhesión de las células a la matriz ósea) y las ***sialoproteínas I*** y ***II*** (que median la adhesión celular e inician la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización).
- *Proteínas dependientes de la vitamina K osteoespecíficas*, que incluyen la ***osteocalcina*** (que captura el calcio desde la circulación y atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo), la ***proteína S*** y la ***proteína Gla matricial*** (***MGP***).
- *Factores de crecimiento y citocinas*, que son proteínas reguladoras pequeñas entre las que se encuentran los factores de crecimiento símil insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), las ***proteínas morfogénicas óseas*** (***BMP***) y las interleucinas (IL-1, IL-6). Los miembros más singulares de este grupo son las BMP porque inducen la diferenciación de las células mesenquimáticas en osteoblastos, las células formadoras del tejido óseo. La BMP7 humana recombinante, también conocida como proteína osteogénica 1 (OP-1), ahora se utiliza clínicamente para inducir el crecimiento óseo después de ciertas cirugías que implican una pérdida importante de masa ósea, de fusiones columnares o de la implantación de materiales de injerto.

La matriz ósea contiene lagunas conectadas por una red de canalículos

En la matriz ósea hay espacios llamados ***lagunas*** u ***osteoplastos***, cada uno de los cuales contiene una célula ósea u ***osteocito***. El osteocito extiende una gran cantidad de prolongaciones en túneles estrechos denominados ***canalículos***. Los canalículos atraviesan la matriz mineralizada para conectar las lagunas contiguas y permitir el contacto entre las prolongaciones de osteocitos vecinos (lámina 11, p. 249). De esta manera se forma una red continua de canalículos y lagunas con células y sus prologaciones en toda la masa del tejido mineralizado. La microscopia electrónica permite comprobar que las prolongaciones de los osteocitos están comunicadas a través de uniones de hendidura (nexos). El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su viabilidad.

Además de los osteocitos, en el tejido óseo hay otros cuatro tipos celulares, a saber:

- **Células osteoprogenitoras**, que son células derivadas de células madre mesenquimáticas que dan origen a los osteoblastos.
- **Osteoblastos**, que son células que secretan la matriz extracelular del tejido óseo; una vez que la célula queda rodeada por la matriz secretada pasa a llamarse *osteocito*.
- **Células de revestimiento óseo**, que permanecen en la superficie ósea cuando no hay crecimiento activo. Derivan de los osteoblastos que quedan después del cese del depósito óseo.
- **Osteoclastos**, que son células de resorción ósea presentes en superficies óseas en las que el hueso se está eliminando o remodelando (reorganizando) o donde el hueso ha sido lesionado.

Las células osteoprogenitoras y los osteoblastos son precursores del desarrollo de los osteocitos. Los osteoclastos son células fagocíticas resultantes de la fusión de células progenitoras hemopoyéticas de la médula ósea que dan origen a los linajes granulocítico neutrófilo y monocítico. Cada una de estas células se describirá con mayor detalle más adelante.

HUESOS Y TEJIDO ÓSEO

Los huesos son los órganos del sistema esquelético y el tejido óseo es el componente estructural de los huesos

Un hueso está compuesto típicamente por tejido

óseo y otros tejidos conjuntivos, incluidos el tejido hemopoyético y el tejido adiposo, junto con vasos sanguíneos y nervios. Si el hueso forma parte de una articulación móvil (sinovial) hay cartílago hialino presente. La capacidad del hueso de desempeñar su función esquelética se debe al tejido óseo y, cuando está presente, al cartílago hialino o articular.

El tejido óseo se clasifica en compacto (denso) y esponjoso (trabeculado)

Al examinar la superficie de corte de un hueso se pueden identificar dos organizaciones estructurales distintas del tejido óseo (*fig. 8.1* y lámina 12, fig. 1, p. 251). Una capa densa y compacta forma la superficie ósea externa (***tejido óseo compacto***) mientras que una malla de aspecto esponjoso compuesta por ***trabéculas*** (delgadas espículas de tejido óseo anastomosadas) forma la parte interna del hueso (***tejido óseo esponjoso***). Los espacios que hay en la malla están comunicados y, en los seres vivos, contienen la médula y vasos sanguíneos.

Los huesos se clasifican según su forma; la ubicación de los tejidos óseos compacto y esponjoso varía de acuerdo con la forma del hueso

Los tejidos óseos esponjoso y compacto se encuentran ubicados en partes específicas de los huesos. Por ende, resultará útil describir sucintamente las distintas clases de huesos y comentar dónde están ubicados los dos tipos de tejido óseo. Según su forma, los huesos se pueden clasificar en cuatro grupos:

- ***Huesos largos***, que tienen una longitud mayor que las otras dos dimensiones y están compuestos por una diáfisis y dos epífisis, por ejemplo, la tibia y los metacarpianos. En la figura 8.2 se muestra una representación esquemática de un hueso largo seccionado longitudinalmente a través de la diáfisis.
- ***Huesos cortos***, que tienen sus tres dimensiones casi iguales, por ejemplo, los huesos del carpo.
- ***Huesos planos***, que son delgados y anchos, por ejemplo, los huesos de la calota craneana y el esternón. Están formados por dos capas de tejido óseo compacto bastante gruesas con una capa interpuesta de tejido óseo esponjoso.
- ***Huesos irregulares***, que poseen una forma que no permite clasificarlos dentro de ninguno de los tres grupos anteriores; la forma puede ser compleja (p. ej., vértebras) o el hueso puede contener espacios aéreos o senos (p.ej., etmoides).

Los huesos largos tienen un cuerpo llamado ***diáfisis*** y dos extremos dilatados que reciben el nombre de ***epífisis*** (véase fig. 8.2). La superficie articular de la epífisis se halla cubierta de cartílago hialino. La porción dilatada del hueso que está entre la diáfisis y la epífisis se

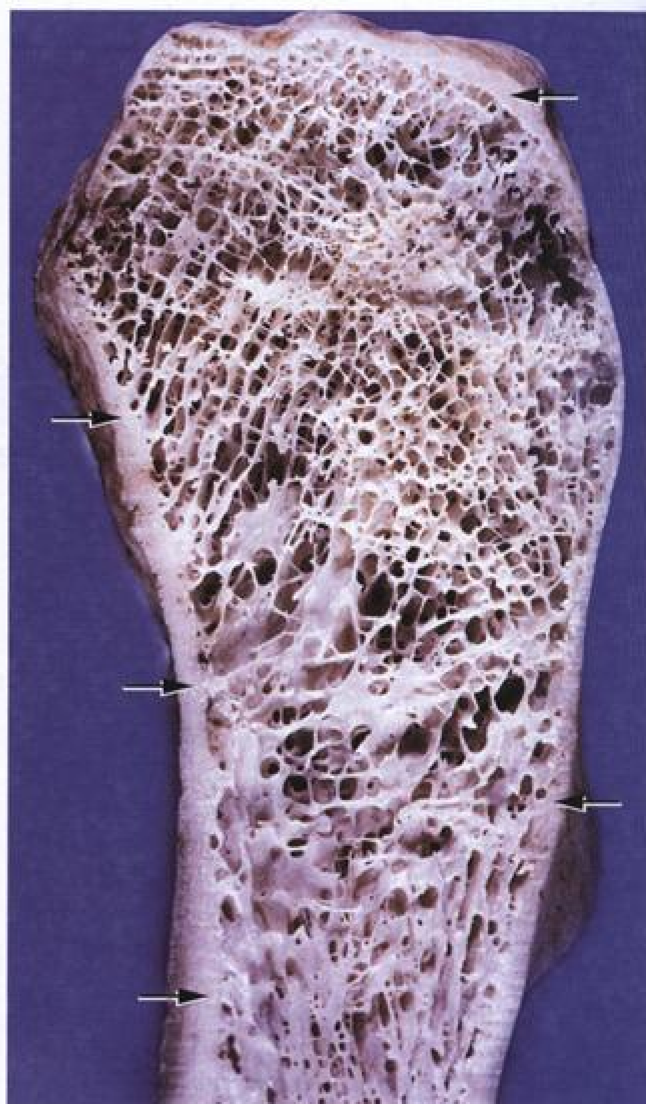


FIGURA 8.1. Epífisis de un hueso largo de adulto. Esta fotografía muestra un corte longitudinal de la epífisis de un hueso largo. La porción más externa tiene una estructura maciza (*flechas*) y corresponde al hueso compacto (denso). El interior del hueso es de aspecto reticulado y corresponde al hueso esponjoso (trabeculado), que está formado por muchas trabéculas óseas anastomosadas entre las cuales hay un laberinto de espacios medulares intercomunicados.

denomina ***metáfisis*** y se extiende desde la diáfisis hasta la línea epifisaria. Una gran cavidad ocupada por la médula ósea, que recibe el nombre de ***cavidad medular***, forma la parte interna del hueso. En la diáfisis casi todo el espesor del hueso está formado por tejido óseo compacto; a lo sumo, sólo una cantidad pequeña de tejido óseo esponjoso rodea la cavidad medular. En las epífisis sucede lo contrario, dado que el hueso esponjoso es abundante y el tejido óseo compacto apenas forma una delgada cubierta externa (véase fig. 8.1).

Los huesos cortos poseen una fina corteza de tejido

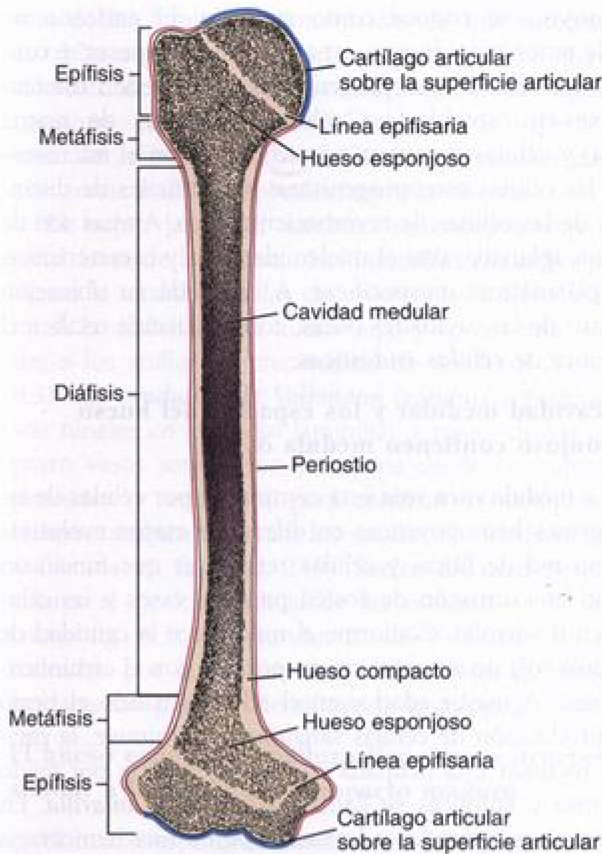


FIGURA 8.2. Estructura de un hueso largo típico. La diáfisis de un hueso largo posee una amplia cavidad medular limitada por una gruesa pared de hueso compacto. La superficie interna del hueso compacto puede estar revestida por una cantidad pequeña de hueso esponjoso. Los extremos (o epífisis) proximal y distal del hueso largo están compuestos principalmente por tejido óseo esponjoso revestido por una delgada capa externa de hueso compacto. La metáfisis es la parte ensanchada que sirve de unión entre la diáfisis y las epífisis. Salvo por las superficies articulares, que están cubiertas de cartílago (articular) hialino, indicado aquí en *azul*, la superficie externa del hueso posee un revestimiento de tejido conjuntivo denso llamado periostio, que se indica en *rojo*.

óseo compacto y en su interior hay tejido óseo esponjoso y espacios medulares. Estos huesos suelen formar articulaciones móviles con sus vecinos y, lo mismo que los huesos largos, poseen cartílago hialino en sus superficies articulares. El resto de la superficie externa del hueso está cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo denso, el *periostio.*

Recuadro 8.1 Correlación clínica: enfermedades de las articulaciones

La inflamación de las articulaciones (***artritis***) puede ser causada por muchos factores y puede producir grados variables de dolor y discapacidad por la respuesta patológica del cartílago articular ante la lesión.

El traumatismo simple de una articulación por un único incidente o por ataques repetidos puede dañar el cartílago articular en un grado tal que este se calcifica y comienza a ser reemplazado por tejido óseo. Este proceso puede conducir a la ***anquilosis***, o sea la fusión de los huesos que participan en la articulación con la consiguiente pérdida del movimiento. Las articulaciones del tobillo y de la rodilla en los corredores y en los jugadores de fútbol y las articulaciones de la muñeca y de los dedos en los intérpretes de instrumentos musicales de cuerda son especialmente vulnerables a este trastorno.

Las respuestas inmunitarias o los procesos infecciosos que afectan las articulaciones, como ocurre en la ***artritis reumatoide*** o en la ***tuberculosis***, también pueden lesionar los cartílagos articulares y producir dolor articular intenso y anquilosis progresiva. La cirugía de reemplazo de la articulación dañada por un dispositivo protésico con frecuencia alivia el dolor y restablece la movilidad articular en las personas con discapacidad significativa.

Otra causa común de lesión del cartílago articular es el depósito de cristales de ácido úrico en las articulaciones, en particular en las de los dedos de los pies y de las manos. Este trastorno se conoce como ***artritis gotosa*** o simplemente ***gota.*** La gota se ha vuelto más común por el uso muy difundido de los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial. En los sujetos con predisposición genética la gota es el efecto colateral más frecuente de estos fármacos. La causa del dolor intenso e insoportable en esta enfermedad es el depósito de los filosos cristales de uratos en la articulación. La irritación también contribuye a la formación de depósitos calcáreos que deforman la articulación y limitan sus movimientos.

■ ESTRUCTURA GENERAL DE LOS HUESOS

Superficie externa de los huesos

Los huesos están cubiertos de periostio, una vaina de tejido conjuntivo denso (fibroso) que contiene células osteoprogenitoras

Los huesos están revestidos por periostio excepto en las regiones donde se articulan con otro hueso. En este último caso la superficie articular está cubierta de cartílago. El periostio que tapiza un hueso en crecimiento activo está compuesto por una capa fibrosa externa (superficial) similar a otros tejidos conjuntivos densos y una capa más celular interna (profunda) que contiene las células osteoprogenitoras. Si no se está formando tejido óseo en la superficie del hueso la capa fibrosa es el componente principal del periostio y la capa interna o profunda no aparece bien definida. No obstante, con el estímulo adecuado, las relativamente pocas ***células periósticas*** que hay son capaces de sufrir mitosis y convertirse en osteoblastos.

Por lo general las fibras colágenas del periostio son paralelas a la superficie del hueso y le forman una cápsula. El carácter del periostio es diferente en los sitios en los que los ligamentos y los tendones se unen al hueso. Las fibras colágenas de estas estructuras se extienden directamente hacia el interior del tejido óseo, forman un ángulo y se continúan con las fibras colágenas de la matriz extracelular ósea. Se las conoce como *fibras de Sharpey.*

Los huesos que se articulan con huesos vecinos para permitir movimientos amplios lo hacen a través de articulaciones sinoviales (diartrosis)

Cuando un hueso se articula con otro, como en las ***articulaciones sinoviales,*** las superficies óseas que intervienen en la articulación se llaman ***superficies articulares.*** Las superficies articulares están cubiertas de cartílago hialino, también llamado ***cartílago articular*** por su ubicación y características funcionales. El cartílago articular está expuesto en la cavidad articular, dado que no posee ningún revestimiento de pericondrio. Los detalles del cartílago articular se comentan en el capítulo 7 (p. 188) y en el recuadro 8.1 (enfermedades de las articulaciones).

Cavidades óseas

Las cavidades óseas están revestidas por endostio, una capa de células de tejido conjuntivo que contiene células osteoprogenitoras

El tejido que reviste tanto el hueso compacto que limita la cavidad medular como las trabéculas del hueso esponjoso se conoce como ***endostio.*** El endostio no suele tener más de una capa celular de espesor y consiste en células osteoprogenitoras que pueden diferenciarse en osteoblastos (células secretoras de matriz ósea) y células de revestimiento óseo. Con el microscopio las células osteoprogenitoras son difíciles de distinguir de las células de revestimiento óseo. Ambas son de forma aplanada, con el núcleo alargado y características citoplasmáticas inespecíficas. A causa de su ubicación dentro de las cavidades óseas, con frecuencia reciben el nombre de ***células endósticas.***

La cavidad medular y los espacios del hueso esponjoso contienen médula ósea

La ***médula ósea roja*** está compuesta por células de las progenies hemopoyéticas en diferentes etapas evolutivas y una red de fibras y células reticulares que funcionan como una armazón de sostén para los vasos y las células en desarrollo. Conforme el niño crece la cantidad de médula roja no aumenta en proporción con el crecimiento óseo. A mayor edad y en el adulto, cuando el ritmo de producción de células sanguíneas disminuye, la cavidad medular está ocupada en su mayor parte por tejido adiposo y entonces se llama ***médula ósea amarilla.*** En respuesta a estímulos adecuados, como una hemorragia grave, la médula amarilla puede convertirse otra vez en médula roja. En el adulto la médula roja normalmente está restringida en los espacios del hueso esponjoso de muy pocos sitios, como el esternón y las crestas ilíacas. Las muestras de médula ósea diagnósticas y la médula para los trasplantes se obtienen de estos sitios.

Hueso maduro

El hueso maduro está compuesto por unidades estructurales llamadas osteonas (sistemas de Havers)

El hueso maduro está compuesto principalmente por unidades cilíndricas llamadas ***osteonas*** o ***sistemas de Havers*** (*fig. 8.3*). Las osteonas consisten en ***laminillas concéntricas*** de matriz ósea alrededor de un conducto central, el ***conducto de Havers*** (***conducto osteónico***), que contiene vasos y nervios. Los canalículos o conductillos que contienen las prolongaciones de los osteocitos en general se disponen siguiendo un patrón radial con respecto al conducto (lámina 11, fig. 2, p. 249). El sistema de canalículos que se abre en el sistema de Havers sirve para el intercambio de sustancias entre los osteocitos y los vasos sanguíneos. Entre las osteonas hay restos de laminillas concéntricas antiguas que reciben el nombre de ***laminillas intersticiales*** (véase fig. 8.3). A causa de esta organización el hueso maduro también se denomina ***hueso laminillar.***

El eje longitudinal de una osteona suele ser paralelo al eje longitudinal del hueso. Las fibras colágenas de cada

una de las laminillas concéntricas de una osteona son paralelas entre sí pero están orientadas en una dirección diferente de la que adoptan las fibras en las laminillas contiguas. Esta disposición le imparte a la superficie de corte del hueso laminillar un aspecto de madera terciada y le confiere una gran resistencia a la osteona.

El hueso laminillar también se encuentra en otros sitios fuera de la osteona. Las ***laminillas circunferenciales*** siguen la totalidad de las circunferencias interna y externa de la diáfisis de un hueso largo y se ven muy parecidas a los anillos de crecimiento de un árbol (véase fig. 8.3). Los ***conductos de Volkmann*** (***conductos perforantes***) son túneles en el hueso laminillar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde las superficies perióstica y endóstica para alcanzar el conducto de Havers; también conectan los conductos de Havers entre sí (lámina 11, fig. 1, p. 249). Suelen discurrir perpendiculares al eje longitudinal de las osteonas y del hueso (véase fig. 8.3). Los conductos de Volkmann no están rodeados por laminillas concéntricas, una característica fundamental para su identificación histológica.

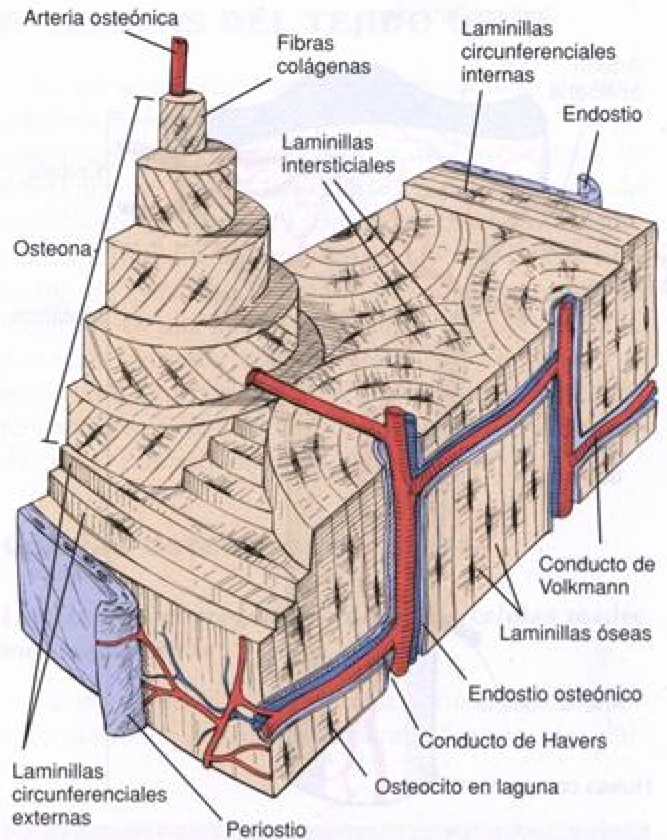


FIGURA 8.3. Diagrama tridimensional de un bloque de hueso compacto extraído de la diáfisis de un hueso largo. Las laminillas concéntricas y el conducto de Havers que ellas rodean constituyen la osteona (o sistema de Havers). Uno de los sistemas de Havers de este diagrama se ha dibujado como una estructura cilíndrica alargada y escalonada que sobresale del plano superior del bloque. Concurren a su formación varias laminillas concéntricas que se han eliminado parcialmente para mostrar la orientación perpendicular de las fibras colágenas en las laminillas contiguas. Entre los sistemas de Havers hay laminillas intersticiales, que son restos de sistemas similares más antiguos que aparecen como consecuencia del remodelado óseo. En las superficies interna y externa del hueso compacto de este diagrama se ven laminillas adicionales –las laminillas circunferenciales internas y externas– que se distribuyen en capas gruesas. La laminilla circunferencial más interna está cubierta por una fina capa de endostio que está en contacto con la cavidad medular, mientras que la superficie externa del hueso tiene un revestimiento de periostio. En el interior de los conductos de Havers y de Volkmann se han dibujado ramas de las arterias nutricias acompañadas de venas pequeñas. Estas arterias también irrigan el periostio, el endostio y la médula ósea.

El hueso esponjoso maduro tiene una estructura similar a la del hueso compacto maduro

El hueso esponjoso maduro es de estructura semejante a la del hueso compacto maduro excepto que el tejido se distribuye en forma de espículas o trabéculas entre las cuales hay abundantes espacios medulares intercomunicados y de diversos tamaños. La matriz ósea es laminillar y si las trabéculas son lo suficientemente gruesas pueden verse osteonas.

La irrigación sanguínea de la diáfisis de los huesos largos está dada principalmente por arterias que entran en la cavidad medular a través de los agujeros nutricios

Los agujeros nutricios son orificios del hueso a través de los cuales pasan vasos sanguíneos en su camino hacia la médula ósea. La mayor cantidad de agujeros nutricios está en la diáfisis y las epífisis (*fig. 8.4*). Las arterias metafisarias suplementan la irrigación sanguínea del hueso. El drenaje venoso se produce por medio de venas que abandonan el hueso a través de los agujeros nutricios o a través del tejido óseo de la diáfisis y luego discurren por el periostio.

Las arterias nutricias que irrigan la diáfisis y las epífisis aparecen durante la embriogénesis como el vaso principal de los brotes periósticos. Las arterias metafisarias, en cambio, tienen su origen en vasos periósticos que quedan incorporados en la metáfisis durante el proceso de crecimiento, es decir, cuando el hueso crece en ancho.

La irrigación sanguínea del tejido óseo es esencialmente centrífuga

La sangre que nutre el tejido óseo sale de la cavidad medular, atraviesa el hueso y luego lo abandona por medio de las venas perióstica; en consecuencia, el flujo es centrífugo. Con respecto a la nutrición misma del hueso, los conductos de Volkmann proveen la vía de entrada principal para los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto. Los vasos sanguíneos de menor calibre se introducen en los conductos de Havers, donde

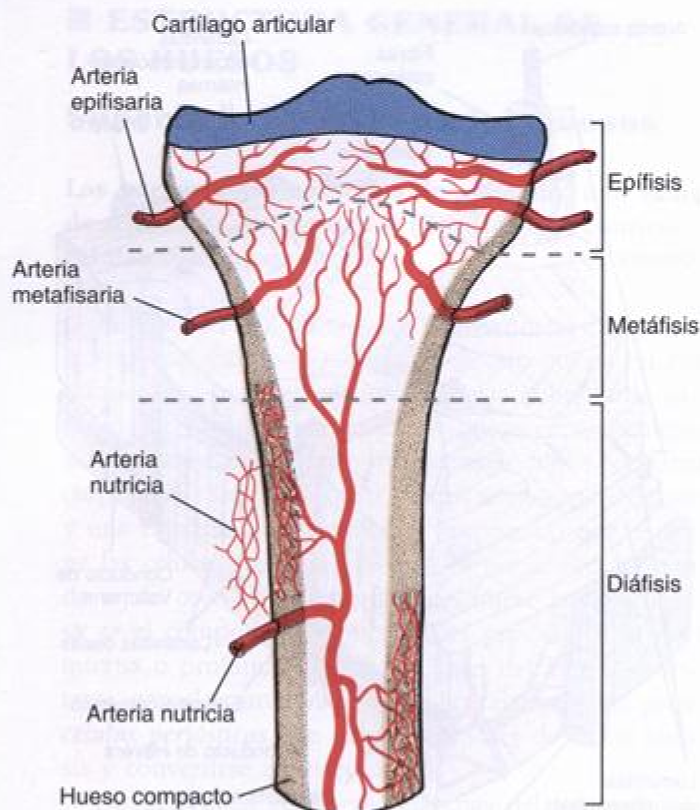


FIGURA 8.4. Diagrama de la irrigación de un hueso largo maduro. La arteria nutricia y las arterias epifisarias se introducen en el hueso a través de agujeros nutricios que aparecen durante la embriogénesis como las vías de acceso para los vasos principales de los brotes periósticos. Las arterias metafisarias tienen su origen en los vasos periósticos que quedan incorporados en la metáfisis conforme el hueso aumenta de diámetro.

se puede encontrar una arteriola y una vénula o sólo un capilar. Una irrigación de menor importancia es la que proviene de los vasos periósticos, que suelen irrigar sólo la porción más externa del hueso compacto. En el hueso no hay linfa ni vasos que la contengan y sólo el periostio posee drenaje linfático.

Hueso inmaduro

El tejido óseo que se forma primero en el esqueleto de un feto en desarrollo recibe el nombre de ***hueso inmaduro.*** El hueso inmaduro difiere del maduro en varios aspectos (*fig. 8.5*):

- El hueso inmaduro no muestra un aspecto laminillar organizado. Por la disposición de sus fibras colágenas esta variedad ósea se denomina ***no laminillar.*** El tejido óseo no laminillar también se conoce como ***hueso entretejido*** o ***fasciculado*** debido a la disposición entrelazada de las fibras colágenas.
- El hueso inmaduro contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro.
- Las células del hueso inmaduro tienden a distribuirse al azar mientras que en el hueso maduro las células se orientan con su eje mayor paralelo a las laminillas.
- La matriz del hueso inmaduro posee más sustancia fundamental que la del hueso maduro. Además, la matriz del tejido óseo inmaduro se tiñe mejor con la hematoxilina, mientras que la matriz del hueso maduro se tiñe más intensamente con la eosina.

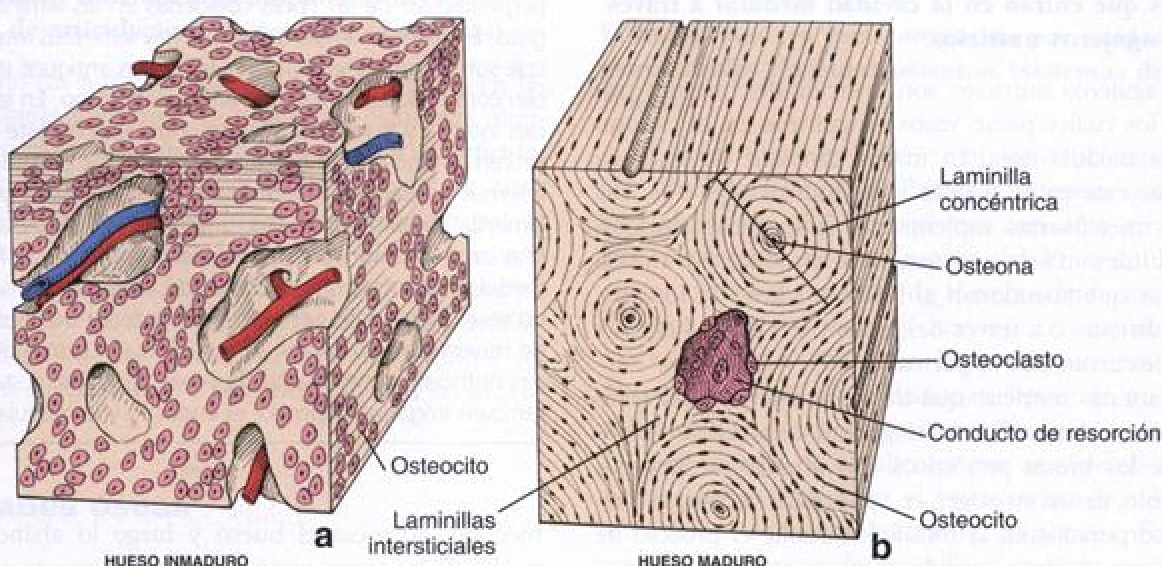


FIGURA 8.5. Diagramas de hueso inmaduro y hueso maduro. El hueso inmaduro no tiene un aspecto laminillar organizado a causa de la disposición entrelazada de las fibras colágenas. Aquí las células tienden a distribuirse al azar, mientras que las células del hueso maduro se disponen siguiendo un modelo circular que refleja la estructura laminillar del sistema de Havers. Los conductos de resorción del hueso maduro orientan sus ejes longitudinales en la misma dirección que los conductos de Havers.

Aunque no resulta obvio en los cortes histológicos típicos (*fig. 8.6*), el hueso inmaduro no se mineraliza completamente desde un principio, mientras que el hueso maduro sufre una mineralización secundaria prolongada. La mineralización secundaria del hueso maduro es evidente en las microrradiografías de preparados obtenidos por el método de desgaste, en las cuales se ve que los sistemas de Havers jóvenes están menos mineralizados que las osteonas más antiguas (véase fig. 8.22).

El hueso inmaduro se forma con mayor rapidez que el maduro. Si bien el hueso maduro es claramente la forma ósea principal del adulto y el hueso inmaduro es típico del feto en desarrollo, con frecuencia aparecen en el adulto regiones de tejido óseo inmaduro, en especial donde el hueso se está remodelando. También es común encontrar hueso inmaduro en los alvéolos dentarios de la cavidad oral del adulto y en los sitios donde los tendones se insertan en los huesos. Este hueso inmaduro de los alvéolos dentarios es el que posibilita las correcciones ortodónticas incluso en los adultos.

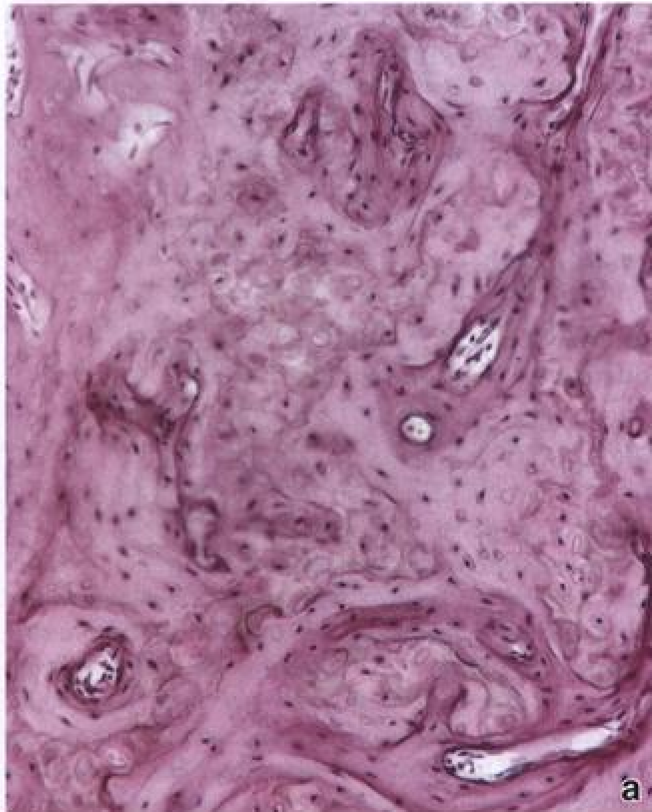
■ CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

Como se mencionó antes en este capítulo, los tipos celulares que hay en el tejido óseo son cinco: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos. Con excepción del osteoclasto, cada una de estas células puede considerarse una forma diferenciada del mismo tipo celular básico (*fig. 8.7*). Cada una se transforma de una forma más inmadura en una forma más madura en relación con la actividad funcional (crecimiento óseo). En cambio, el osteoclasto tiene su origen en una línea celular diferente y actúa en la resorción ósea, una actividad relacionada con el remodelado de los huesos.

Células osteoprogenitoras

La célula osteoprogenitora deriva de células madre mesenquimáticas

La *osteogénesis*, el proceso de formación de tejido óseo nuevo, es indispensable para la función ósea nor-



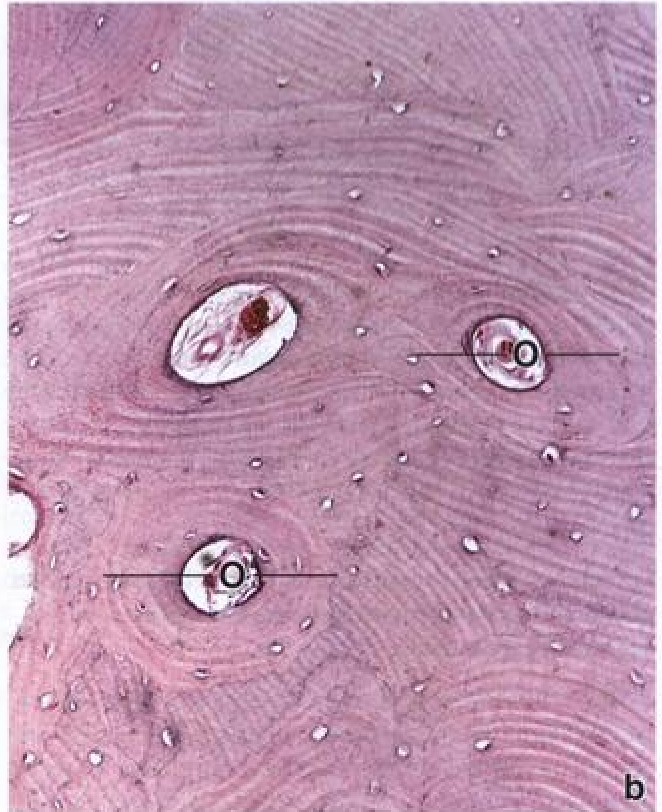


FIGURA 8.6. Microfotografías de huesos inmaduro y maduro descalcificados. a. Hueso inmaduro descalcificado, teñido con H-E, que muestra la relación de las células con la matriz extracelular. El hueso inmaduro tiene más células y la matriz no se organiza en laminillas osteónicas. 130 ×. **b.** En este corte transversal de hueso compacto maduro descalcificado, teñido con H-E, aparecen varias osteonas (*O*) con sus laminillas concéntricas. Los conductos de Havers contienen vasos sanguíneos y tejido conjuntivo. Los osteocitos sufren una retracción considerable durante la técnica histológica de rutina, lo que determina que sólo se vea su núcleo pequeño adosado a la pared de una laguna de aspecto vacío. El hueso maduro tiene menos osteocitos por unidad de volumen que el hueso inmaduro. Obsérvense las laminillas intersticiales ubicadas entre las osteonas vecinas. 160 ×.

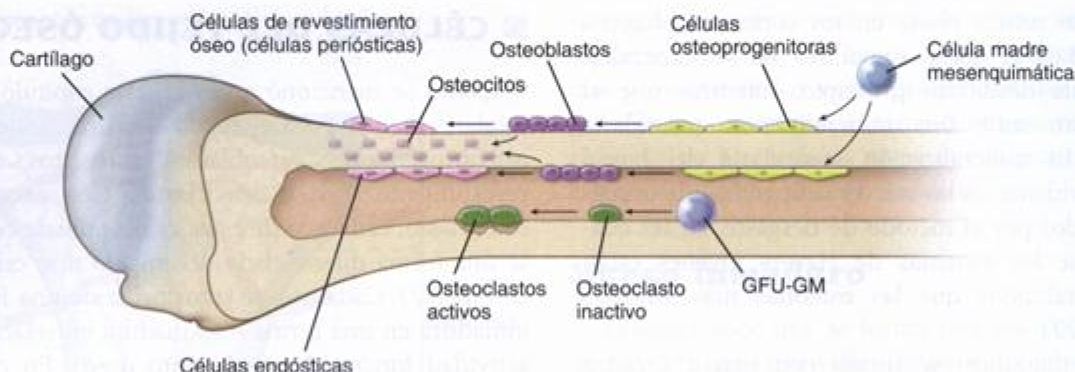


FIGURA 8.7. Representación esquemática de las células asociadas con el hueso. Todas las células, excepto los osteoclastos, tienen su origen en células madre mesenquimáticas, las que se diferencian en células osteoprogenitoras, osteoblastos y, por último, osteocitos y células de revestimiento óseo. Las células de revestimiento óseo que están en las superficies externas del hueso forman parte del periostio, de ahí el término células periósticas. En cambio, las células de revestimiento óseo ubicadas en las superficies internas del hueso con frecuencia reciben el nombre de células endósticas. Obsérvese que las células osteoprogenitoras y las células de revestimiento óseo tienen un aspecto microscópico semejante y suele ser difícil distinguir unas de otras. Los osteoclastos se originan en células progenitoras hemopoyéticas, las que se diferencian en células que resorben tejido óseo. En la figura 8.13 se ilustran los detalles específicos de la diferenciación de los osteoclastos.

mal. Necesita una población renovable de ***células osteoprogenitoras*** (células precursoras de los osteoblastos) que respondan a estímulos moleculares que las transformen en células formadoras de tejido óseo. Las células osteoprogenitoras derivan de ***células madre mesenquimáticas*** de la médula ósea que tienen la potencialidad de diferenciarse en muchos tipos celulares diferentes, entre ellos fibroblastos, osteoblastos, adipocitos, condrocitos y células musculares. La proteína fundamental que desencadena la diferenciación de las células osteoprogenitoras es un factor de transcripción llamado ***factor fijador central alfa 1*** (*CBFA1* = *c*ore *b*inding *f*actor *a*lpha-*1*). Esta proteína estimula la expresión de genes característicos del fenotipo del osteoblasto. Como se mencionó en la página 219, las BMP también desempeñan un papel en la diferenciación de los osteoblastos.

La célula osteoprogenitora es una célula en reposo que puede transformarse en un osteoblasto y secretar matriz ósea

Las células osteoprogenitoras se hallan en las superficies externa e interna de los huesos y también podrían hallarse en la microvasculatura que irriga el tejido óseo. Desde el punto de vista morfológico estas células comprenden las ***células periósticas*** que forman la capa más interna o profunda del periostio y las ***células endósticas*** que tapizan las cavidades medulares, los conductos de Havers (osteónicos) y los conductos de Volkmann (perforantes). En los huesos en crecimiento las células osteoprogenitoras aparecen aplanadas y contienen un núcleo alargado u ovoide pálido y un citoplasma acidófilo o ligeramente basófilo poco visible. Las microfotografías electrónicas permiten ver cisternas de retículo endoplasmático rugoso (RER) y ribosomas libres así como un aparato de Golgi pequeño y otros orgánulos. La morfología de la célula osteoprogenitora concuerda con el hecho de que su estimulación la transforma en una célula secretora más activa, el ***osteoblasto***.

Osteoblastos

El osteoblasto es la célula osteoformadora diferenciada que secreta matriz ósea

Como sus parientes cercanos, el fibroblasto y el condroblasto, el osteoblasto es una célula secretora versátil que conserva la capacidad de dividirse. Secreta tanto ***colágeno de tipo I*** (que totaliza el 90% de la proteína ósea) como ***proteínas de la matriz ósea***, que constituyen la matriz no mineralizada inicial, llamada ***osteoide***. Las proteínas de la matriz ósea producidas por el osteoblasto incluyen proteínas fijadoras de calcio como la osteocalcina y la osteonectina, glucoproteínas multiadhesivas como las sialoproteínas óseas I y II, la osteopontina y la trombospondina, proteoglucanos diversos y sus aglomeraciones y fosfatasa alcalina. Las concentraciones de fosfatasa alcalina y osteocalcina circulantes se usan en la práctica clínica como indicadores de actividad osteoblástica.

El osteoblasto también tiene a su cargo la calcificación de la matriz. El proceso de calcificación parece ser iniciado por el osteoblasto mediante la secreción hacia la matriz de las ***vesículas matriciales***, pequeñas vesículas de entre 50 y 250 nm de diámetro que están limi-

tadas por membrana y contienen gran cantidad de fosfatasa alcalina. La secreción vesicular ocurre sólo durante el período en que la célula produce matriz ósea. La función de estas vesículas se comentará más adelante en este capítulo (p. 242).

Con el microscopio óptico los osteoblastos se reconocen por su forma cuboide o poliédrica y su distribución monoestratificada en la superficie donde se está formando tejido óseo (*fig. 8.8*). Como la matriz recién sintetizada no se calcifica de inmediato, apenas se tiñe (si acaso lo hace) en comparación con la matriz madura mineralizada, que capta bien la eosina. A causa de esta característica tintorial de la matriz neoformada los osteoblastos parecen estar separados del hueso por una banda clara, que corresponde al osteoide o matriz no mineralizada.

El citoplasma del osteoblasto es notablemente basófilo y el aparato de Golgi, por su tamaño, a veces se ve como una región clara junto al núcleo. Con la técnica del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) en el citoplasma se descubren pequeños gránulos de color rojo púrpura (gránulos PAS positivos) y con técnicas histoquímicas adecuadas puede detectarse una actividad intensa de fosfatasa alcalina asociada con la membrana celular.

En contraste con los osteoblastos secretores que se ven donde hay depósito activo de matriz, los osteoblastos inactivos son células aplanadas o adelgazadas que revisten la superficie ósea. Estas células se parecen a las células osteoprogenitoras. Los osteoblastos responden a estímulos mecánicos para mediar los cambios en el crecimiento y el remodelado de los huesos. A medida que se deposita la matriz osteoide, el osteoblasto va quedando rodeado por ella. Cuando termina incluido por completo en el osteoide se convierte en osteocito.

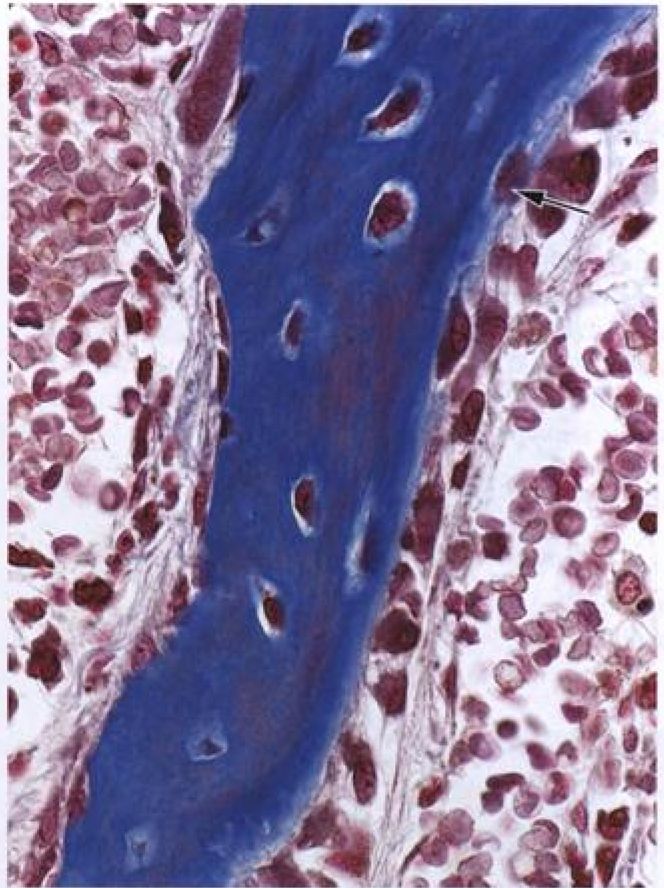


FIGURA 8.8. Microfotografía de una espícula ósea en crecimiento teñida con la técnica de Mallory-Azan. Los osteocitos están incluidos dentro de la matriz ósea de la espícula, que se ha teñido de *azul oscuro*. Estas células son metabólicamente activas y depositan la matriz ósea no mineralizada (osteoide). Varios osteoblastos están alineados sobre la superficie derecha de la espícula. Entre estas células y la espícula de tejido óseo calcificado hay una delgada capa de osteoide que se tiñe de *azul pálido*. Este es el material de matriz no calcificado que producen los osteoblastos. Una de las células (*flecha*) está prácticamente rodeada por el osteoide que ha producido y, por lo tanto, ahora puede llamarse osteocito. En la superficie izquierda de la espícula, del lado en el que no crece, hay osteoblastos inactivos. Estas células tienen núcleos aplanados y un citoplasma adelgazado. 550 ×.

Las prolongaciones de los osteoblastos están comunicadas con las de otros osteoblastos y con las de los osteocitos por medio de uniones de hendidura (nexos)

Con el microscopio electrónico se ve que los osteoblastos poseen prolongaciones citoplasmáticas muy delgadas que se introducen en el osteoide producido por ellos a su alrededor y entran en contacto con las prolongaciones de osteocitos vecinos por medio de uniones de hendidura (nexos). Esta formación inicial de uniones entre el osteoblasto y los osteocitos vecinos (así como entre osteoblastos contiguos) permite que las células adyacentes dentro del tejido óseo se comuniquen.

El citoplasma del osteoblasto se caracteriza por tener gran cantidad de RER y ribosomas libres (*fig. 8.9*). Esto concuerda con su basofilia en la microscopia óptica, lo mismo que con su función en la síntesis del colágeno y los proteoglucanos para la matriz extracelular. En el aparato de Golgi y en las regiones cercanas del citoplasma hay muchas vesículas con un contenido floculento formado, según se cree, por precursores de la matriz. Estas vesículas corresponden a los gránulos PAS positivos de la microscopia óptica. Las vesículas matriciales, también producidas por el osteoblasto, parecen originarse por un mecanismo diferente, el cual consiste en la separación de evaginaciones esferoidales de la membrana plasmática que quedan libres en la matriz. Otros orgánulos celulares dignos de mención son las mitocondrias bastoniformes abundantes y los cuerpos densos y lisosomas ocasionales.

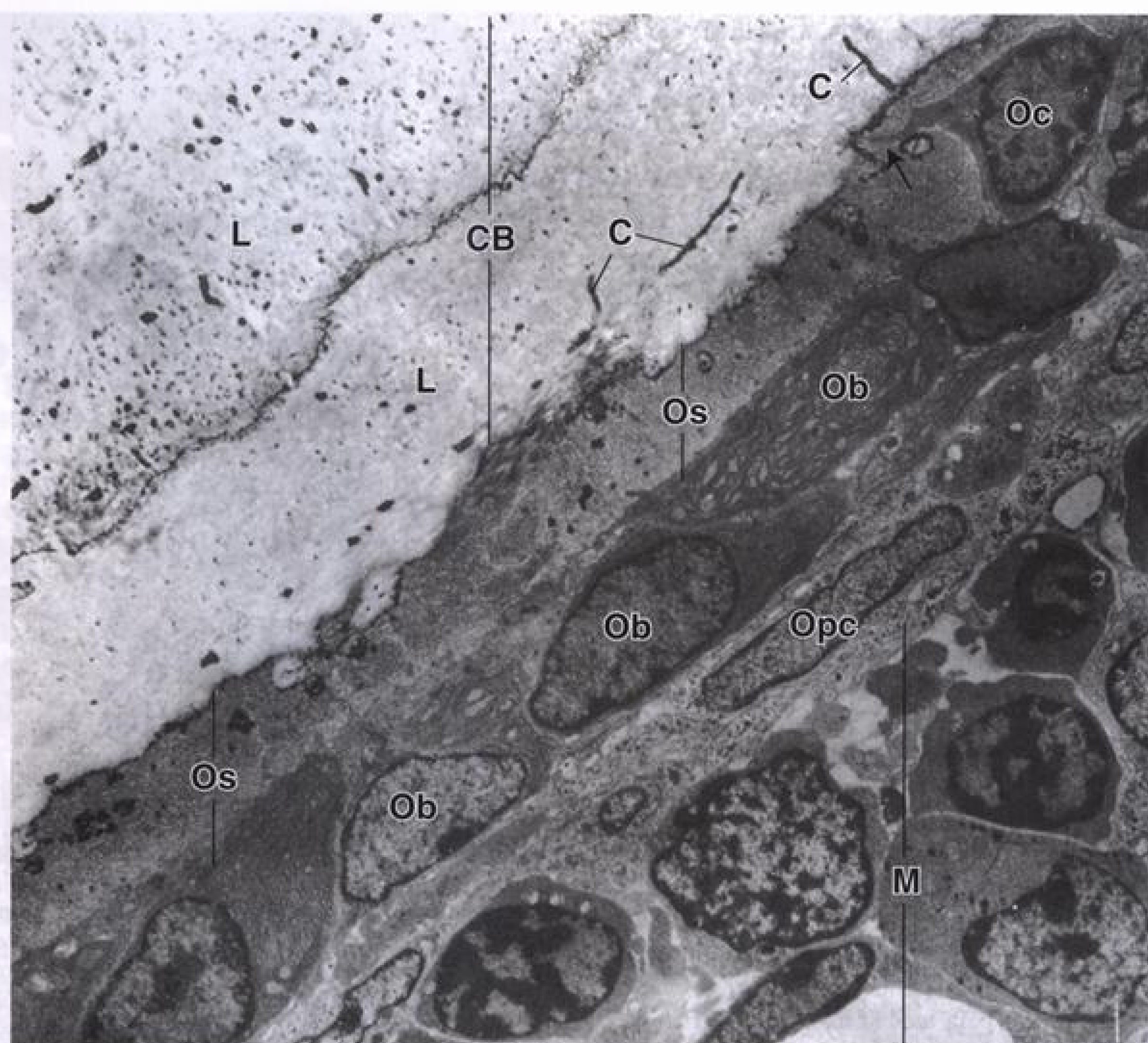


FIGURA 8.9. Microfotografía electrónica de formación ósea activa. Esta microfotografía electrónica muestra una superficie de crecimiento similar a la de la espícula ósea de la microfotografía óptica precedente (fig. 8.8). En el ángulo inferior derecho se ve la cavidad medular (*M*) con sus células sanguíneas en desarrollo. Entre la médula y los osteoblastos (*Ob*) son visibles las células osteoprogenitoras (*Opc*), que tienen un núcleo alargado u ovoide. Los osteoblastos aparecen alineados a lo largo de la porción de crecimiento del hueso, que está cubierta por una capa de osteoide (*Os*). En esta misma región una de las células (ángulo superior derecho) incluida dentro del osteoide exhibe una prolongación pequeña (*flecha*). Esta célula, por estar completamente rodeada de osteoide, ahora puede llamarse osteocito (*Oc*). El resto de la microfotografía (arriba, a la izquierda) muestra la matriz ósea calcificada (*CB*). Dentro de la matriz hay canalículos (*C*) que contienen prolongaciones de osteocitos. El límite entre dos laminillas óseas contiguas (*L*) formadas previamente se ve como una línea oscura irregular. 9 000 ×.

Osteocitos

El osteocito es la célula ósea madura y está encerrado en la matriz ósea que secretó antes como osteoblasto

Una vez que el osteoblasto queda totalmente rodeado por osteoide o matriz ósea cambia su nombre por el de *osteocito* (véase fig. 8.8), la célula que ahora es responsable de mantener la matriz ósea. Una de las funciones de los osteocitos es la mecanotransducción, en la cual la célula responde a fuerzas mecánicas aplicadas al hueso. Diferentes estímulos mecánicos (p. ej., la falta de gravedad o el aumento de la carga mecánica) alteran no sólo la expresión génica sino también el mecanismo apoptósico celular. Los osteocitos pueden sintetizar matriz nueva y también resorberla, al menos en un grado limitado. Estos procesos contribuyen de manera importante a la homeostasis del calcio en la sangre (calcemia).

La muerte de los osteocitos por traumatismos (p. ej., una fractura), envejecimiento celular o apoptosis da como resultado la resorción de la matriz ósea por actividad de los *osteoclastos*, seguida por reparación o remodelado del tejido óseo por actividad de los *osteoblastos*.

Cada osteocito ocupa un espacio, la ***laguna*** u ***osteoplasto***, que se adapta a la forma de la célula. Los osteocitos extienden prolongaciones citoplasmáticas a través de canalículos en la matriz para establecer contacto con las prolongaciones de osteocitos vecinos y de células de revestimiento óseo del entorno mediante nexos (uniones de hendidura). Los osteocitos también pueden comunicarse en forma indirecta con osteoblastos, pericitos de los vasos sanguíneos y otras células óseas distantes por medio de la expresión de moléculas de señal diversas, como transportadores de glutamato y óxido nítrico. En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) no se disciernen los canalículos ni las prolongaciones que contienen. En cambio, en los preparados de hueso realizados con el método de desgaste los canalículos son bien visibles (lámina 11, p. 249). Los osteocitos son típicamente más pequeños que sus precursores a causa de la cantidad reducida de citoplasma perinuclear. Con frecuencia, en los preparados microscópicos de rutina, la célula está muy distorsionada por la retracción y otros artefactos resultantes de la descalcificación de la matriz antes de realizar los cortes del hueso. En estos casos el núcleo puede ser el único elemento destacable. En muestras bien conservadas los osteocitos exhiben menos basofilia citoplasmática que los osteoblastos, pero son pocos los detalles adicionales que pueden verse (lámina 12, fig. 2, p. 251).

Con el microscopio electrónico se reconocen variaciones en el estado funcional de los osteocitos. En efecto, hay indicios histológicos y microrradiológicos de la capacidad de los osteocitos de modificar la matriz ósea circundante que tienen como fundamento la observación de un aumento del tamaño de las lagunas y una disminución de la radiodensidad. Se han descrito tres estados funcionales para los osteocitos, cada uno de ellos con una morfología característica:

- ***Osteocitos latentes***, que tienen escasez de RER y un aparato de Golgi muy reducido (*fig. 8.10a*). Bien

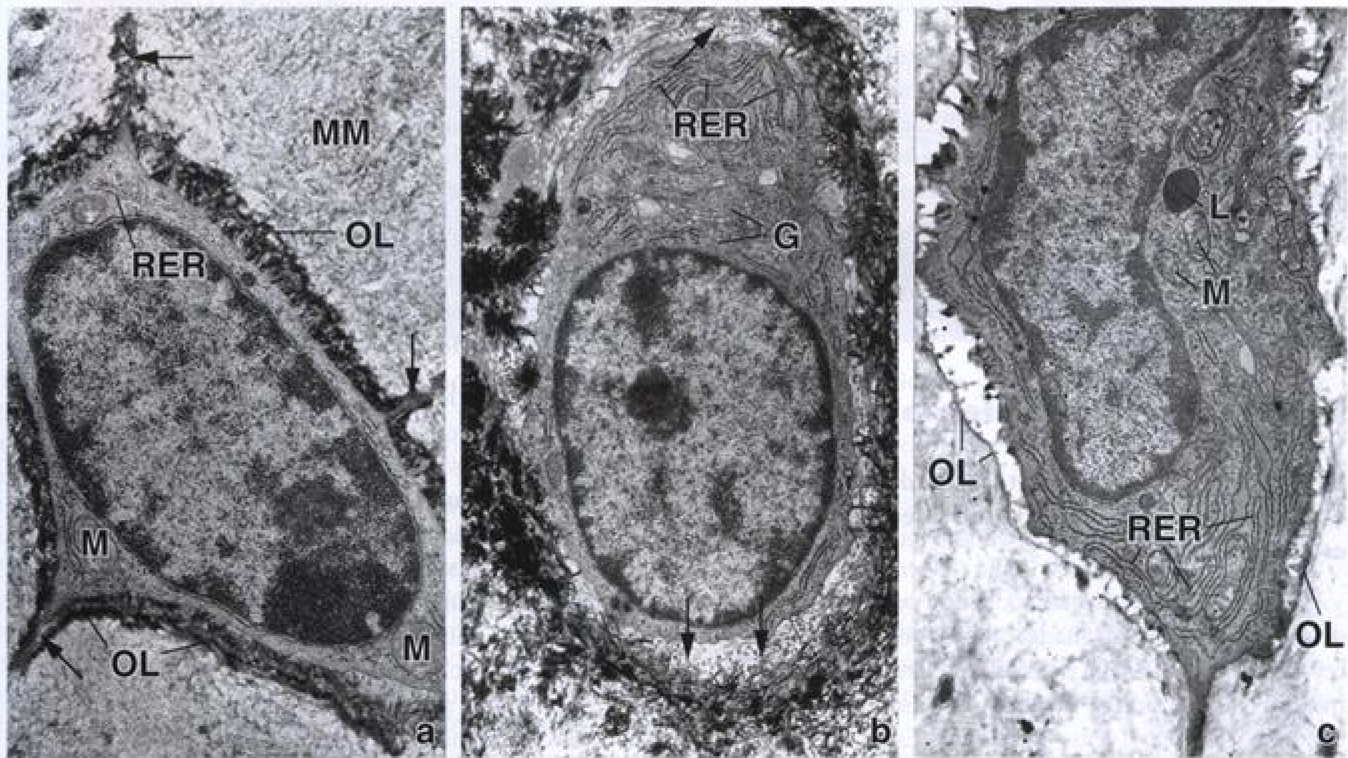


FIGURA 8.10. Microfotografías electrónicas de osteocitos en tres estados funcionales diferentes. a. Osteocito en latencia relativa que sólo contiene unas pocas cisternas de RER y mitocondrias (*M*) escasas. La célula ocupa prácticamente toda la laguna en la que se encuentra; las *flechas* señalan los sitios donde las prolongaciones citoplasmáticas se extienden dentro de canalículos. La mayor parte de los cristales de hidroxiapatita han desaparecido de la matriz, que habitualmente está mineralizada (*MM*), pero todavía pueden verse algunos en el espacio pericelular. Los cristales de hidroxiapatita ocultan las otras sustancias del espacio pericelular. La banda oscura que marca los límites de la laguna es la lámina osmiófila (*OL*). 25 000 ×. **b.** Osteocito formativo que contiene más cantidad de RER y un aparato de Golgi (*G*) más grande. De igual importancia es la presencia de una pequeña cantidad de osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna. En el osteoide se ven las siluetas de fibrillas colágenas (*flechas*) aún no mineralizadas. La laguna de los osteocitos formativos no está limitada por una lámina osmiófila. 25 000 ×. **c.** Osteocito resortivo que posee una cantidad abundante de RER, un gran aparato de Golgi, mitocondrias (*M*) y lisosomas (*L*). El espacio pericelular carece de fibrillas colágenas y puede contener un poco de material floculento. La laguna de los osteocitos resortivos está limitada por una lámina osmiófila (*OL*) menos obvia. 25 000 ×.

adosada a su membrana celular se ve una lámina osmiófila que corresponde a matriz calcificada madura.

- *Osteocitos formativos,* que exhiben indicios de formación de matriz y presentan ciertas características similares a las de los osteoblastos. Por lo tanto, el RER y el aparato de Golgi son más abundantes y se ve osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna (*fig. 8.10b*).
- *Osteocitos resortivos,* que lo mismo que los osteocitos formativos contienen una gran cantidad de cisternas del retículo endoplasmático y un aparato de Golgi bien desarrollado. Además, los lisosomas son bien visibles (*fig. 8.10c*).

La función "resortiva" del osteocito no está definida con precisión y su sustento principal es el hecho de que el espacio pericelular carece de fibrillas colágenas y puede contener un material floculento que parece ser un producto de degradación. Estos hallazgos podrían ser explicados por la degradación enzimática del colágeno por las metaloproteinasas de la matriz (MMP) secretadas por los osteocitos. En condiciones experimentales se ha demostrado que una carga reducida sobre el hueso inicia la expresión de mRNA de MMP en el osteocito. La degradación ósea por las MMP se denomina ***osteólisis osteocítica***. El concepto actual de osteólisis osteocítica es que la función lítica de los osteocitos no se relaciona con el remodelado de la matriz ósea sino con el mantenimiento adecuado de las concentraciones sanguíneas del calcio.

Células de revestimiento óseo

Las células de revestimiento óseo derivan de los osteoblastos y tapizan el tejido óseo que no se está remodelando

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado del tejido óseo maduro las superficies óseas están revestidas por una capa de células aplanadas con citoplasma muy adelgazado y orgánulos escasos más allá de la región perinuclear (véase *fig. 8.11a*). Estas células se llaman simplemente ***células de revestimiento óseo***. Las células de revestimiento óseo en las superficies externas del hueso reciben el nombre de ***células periósticas*** y las que tapizan las superficies internas con frecuencia se denominan ***células endósticas*** (véase fig. 8.7). En los sitios en los que las prolongaciones de las células de revestimiento óseo entran en contacto entre sí hay uniones de hendidura o nexos (*fig. 8.11b*). Las células de revestimiento óseo constituyen una población celular derivada de los osteoblastos. También se cree que intervienen en el mantenimiento y la nutrición de los osteocitos incluidos en la matriz ósea subyacente y que regulan el movimiento del calcio y el fosfato desde la sangre hacia el hueso y desde el hueso hacia la sangre. Estas nociones provienen de la observación de que las prolongaciones citoplasmáticas de las células de revestimiento óseo se extienden dentro de los canalículos de la matriz ósea contigua (véase fig. 8.11b) y se comunican a través de nexos con las prolongaciones de los osteocitos. En estos aspectos las células de revestimiento óseo se parecen un poco a los osteocitos.

Osteoclastos

La función del osteoclasto es la resorción ósea

Los osteoclastos son células multinucleadas grandes que aparecen en los sitios en los que hay resorción ósea. Están apoyados directamente sobre la superficie ósea en proceso de resorción (*fig. 8.12*). Como consecuencia de su actividad, en el hueso situado exactamente por debajo del osteoclasto se forma una excavación poco profunda llamada ***bahía*** o ***laguna de resorción*** (***laguna de Howship***). La célula no sólo es obvia por su gran tamaño sino también por su notable eosinofilia. La gran cantidad de lisosomas que contiene determina que con técnicas histoquímicas también muestre una reacción intensa para la fosfatasa ácida. Una de estas enzimas, la ***fosfatasa ácida resistente al tartrato*** (***TRAP***), que pesa 35 kDa y contiene hierro, se usa en clínica como indicadora de la actividad y la diferenciación de los osteoclastos.

Los osteoclastos derivan de la fusión de células progenitoras hemopoyéticas mononucleares bajo el efecto de citocinas múltiples

A diferencia de lo que se creía antes, los osteoclastos no están emparentados con los osteoblastos sino que derivan de la fusión de ***células progenitoras hemopoyéticas mononucleares***, a saber, ***CFU-GM***, una célula que da origen a los linajes de granulocitos neutrófilos (CFU-G) y de monocitos (CFU-M) (véase el cuadro 10.4). La formación de los osteoclastos ocurre en asociación estrecha con células de la estroma de la médula ósea. Estas células secretan citocinas indispensables para la diferenciación a partir de células CFU-GM tanto de los osteoclastos como de los macrófagos. Son ejemplos de estas citocinas el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el TNF y varias interleucinas. En un principio las células predestinadas a convertirse en osteoclastos (precursores osteoclásticos) expresan dos factores de transcripción importantes, ***c-fos*** y ***NFκB***; luego, una molécula receptora llamada ***RANK*** (***receptor activator of nuclear factor κ B*** = receptor activador del factor nuclear κ B) se expresa en su superficie. El receptor RANK interacciona con la ***molécula ligando de RANK*** (***RANKL***) producida por las células de la estroma y expresada en la superficie de estas células (*fig. 8.13*). El ***mecanismo de señalización RANK-RANKL*** es indispensable para la diferenciación y la maduración de

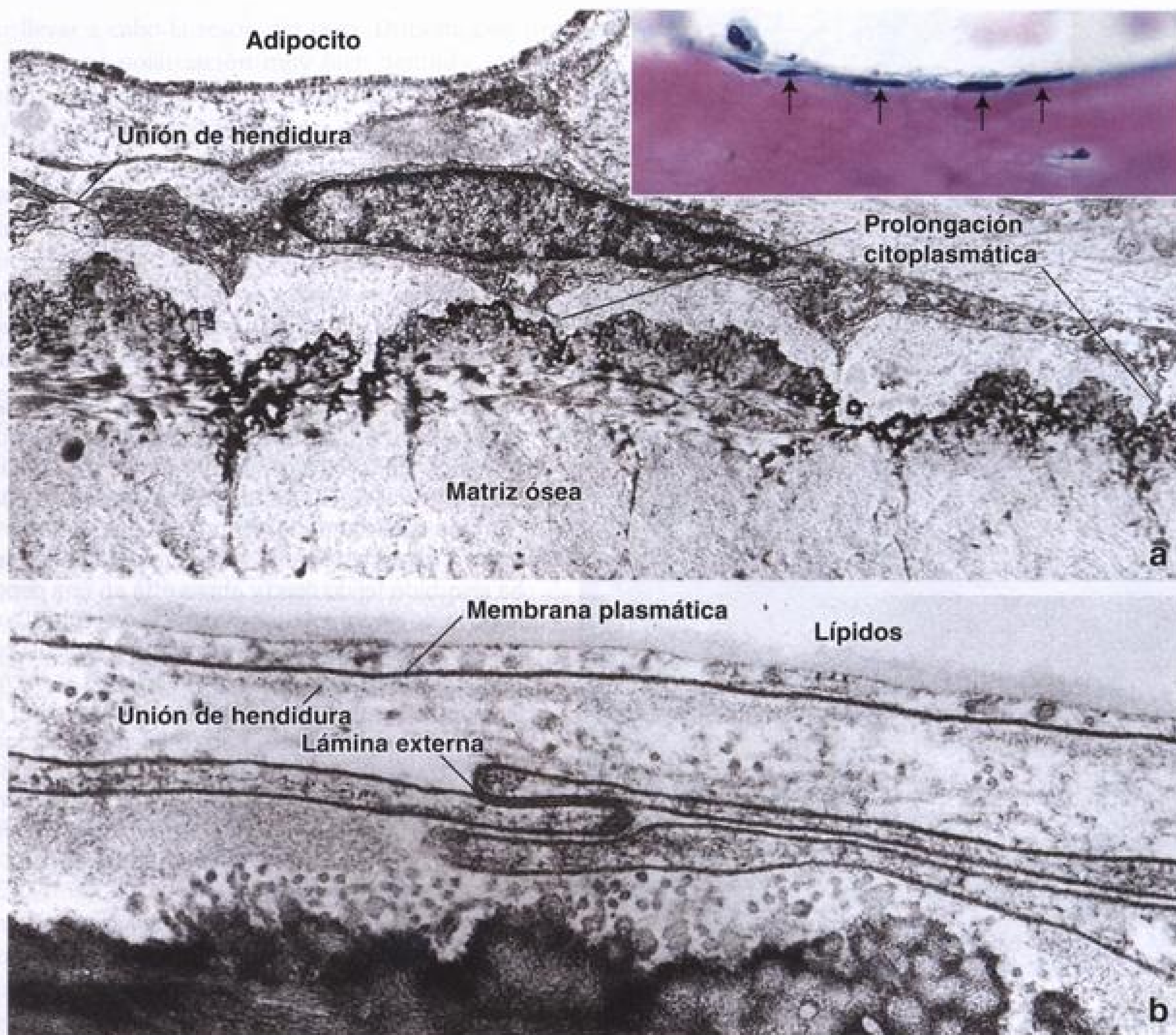


FIGURA 8.11. Microfotografías electrónicas de células de revestimiento óseo. a. El citoplasma de una célula de revestimiento óseo ubicada en la superficie de una trabécula de hueso maduro está muy adelgazado y contiene poca cantidad de RER y ribosomas libres. Entre dos células contiguas se ve un nexo (unión de hendidura). Además, las prolongaciones citoplasmáticas que atraviesan la matriz ósea no mineralizada (osteoide) son bien visibles. También aparece en la fotografía un adipocito de la médula ósea. 8 900 ×. (Reproducida con autorización de Miller SC, Bowman BM, Smith JM, Jee WS. Characterization of endosteal bone-lining cells from fatty marrow bone sites in adult beagles. Anat Rec 1980;198: 163-173.) **Rectángulo en color.** Microfotografía óptica con gran aumento de una trabécula ósea similar, teñida con H-E, que se muestra con fines de orientación. Las células de revestimiento óseo en la superficie de la trabécula están señaladas por las *flechas.* 350 ×. **b.** Microfotografía electrónica de parte del citoplasma de dos células de revestimiento óseo vistas con gran aumento. La unión de hendidura se ve bien en donde las dos células entran en contacto estrecho. En la parte superior de la fotografía aparece parte de un adipocito; son muy obvios sus lípidos, su delgado reborde de citoplasma, su membrana plasmática y su lámina externa. 27 000 ×.

los osteoclastos. Esta vía puede ser bloqueada por la ***osteoprotegerina*** (***OPG***), que funciona como receptor "señuelo" para RANKL. La falta de ligando disponible afecta el mecanismo de señalización RANK-RANKL y actúa como un inhibidor poderoso de la formación de los osteoclastos. Los osteoblastos son los productores principales de la OPG, que está regulada por muchos reguladores metabólicos óseos, como la IL-1, el TNF, el TGF-β, la vitamina D y la prostaglandina E_2. Varios estudios recientes indican que las sustancias que promueven la diferenciación osteoclástica y la resorción ósea actúan a través del sistema OPG/RANKL en la médula ósea. Tanto OPG como RANKL se detectan en una forma libre en la sangre y sus concentraciones pueden medirse con fines diagnósticos y para verificar la eficacia del tratamiento de muchas enfermedades óseas.

Los osteoclastos de formación reciente sufren un proceso de activación para convertirse en células capaces de llevar a cabo la resorción ósea

El osteoclasto neoformado tiene que activarse para

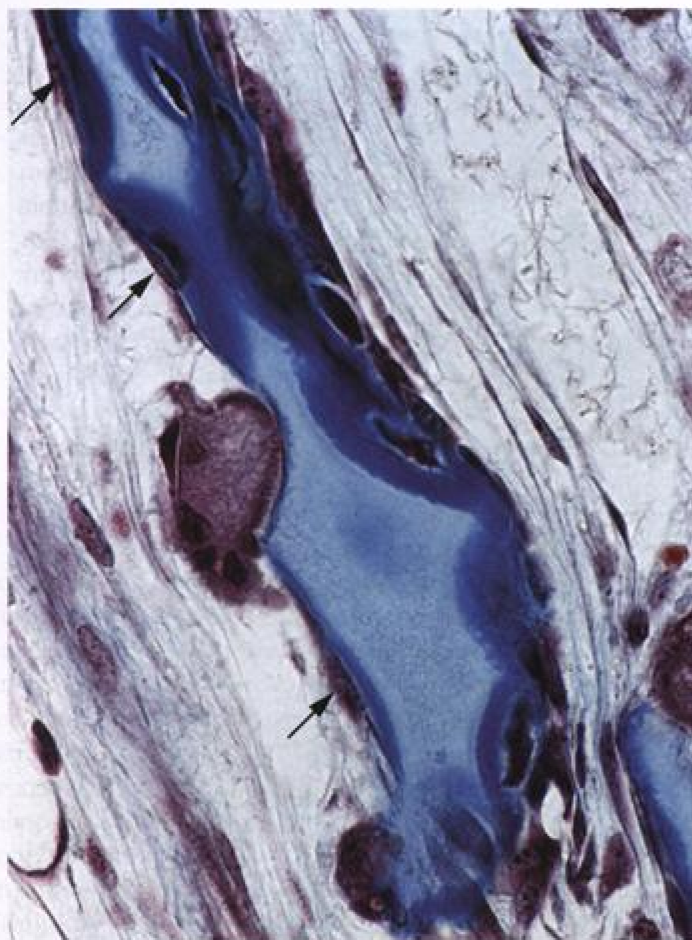


FIGURA 8.12. Microfotografía de un osteoclasto sobre una espícula ósea. En esta muestra teñida con la técnica de Mallory puede verse una espícula de cartílago calcificado (coloreada de *azul pálido*) con una cubierta de tejido óseo (teñido de *azul oscuro*). Un osteoclasto en el lado izquierdo de la espícula ha resorbido tejido óseo y ahora está en una depresión (laguna de Howship) de la superficie espicular. La estrecha zona clara entre el osteoclasto y la espícula corresponde al borde festoneado de la célula. Las *flechas* en la superficie que no crece señalan el citoplasma de las células de revestimiento óseo (células osteoprogenitoras) inactivas. Por el contrario, en el lado opuesto de la espícula se está formando tejido óseo, como lo delata la presencia de osteoblastos activos en esta superficie y de osteocitos rodeados de matriz neoformada justo debajo. 550 ×.

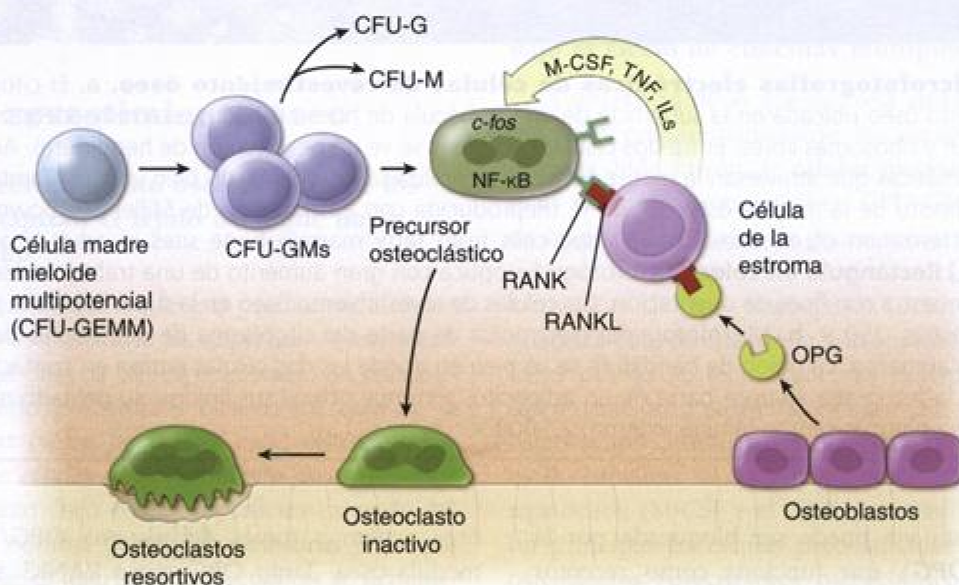


FIGURA 8.13. El origen de los osteoclastos. Los osteoclastos derivan de la fusión de *células progenitoras hemopoyéticas mononucleares* (*CFU-GM*), que provienen de células madre mieloides multipotenciales (*CFU-GEMM*). Las células CFU-GM también dan origen a los linajes de granulocitos neutrófilos (*CFU-G*) y de monocitos (*CFU-M*). La formación de los osteoclastos ocurre en asociación estrecha con las células de la estroma de la médula ósea, que secretan factor estimulante de colonias de monocitos (*M-CSF*), factor de necrosis tumoral (*TNF*) y varias interleucinas (*IL*). Los precursores osteoclásticos expresan *c-fos*, *NFκB* y moléculas receptoras llamadas *RANK* (receptor activador del factor nuclear κ B). La señal generada por la interacción del receptor RANK con la *molécula ligando de RANK* (*RANKL*) es indispensable para la diferenciación y la maduración de los osteoclastos. La *osteoprotegerina* (*OPG*) puede bloquear este mecanismo.

poder llevar a cabo la resorción ósea. Durante este proceso sufre una polarización muy bien definida. Cuando resorben hueso en forma activa los osteoclastos muestran tres regiones especializadas:

- ***Borde festoneado*** (o borde desflecado), que es la porción de la célula en contacto directo con el hueso. Contiene muchos repliegues profundos de la membrana plasmática que forman estructuras del tipo de las microvellosidades y están encargados de aumentar la extensión de la superficie para la exocitosis de las enzimas hidrolíticas y la secreción de protones por las bombas protónicas dependientes de ATP, lo mismo que para la endocitosis de los productos de degradación y los detritos óseos. El borde festoneado se tiñe con menos intensidad que el resto de la célula y con frecuencia aparece como una banda pálida adyacente al tejido óseo en proceso de resorción (véase fig. 8.12). Con el microscopio electrónico los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea se ven entre los repliegues del borde festoneado (*fig. 8.14*). En el citoplasma, muy cerca del borde festoneado, hay una gran cantidad de mitocondrias y lisosomas. Los núcleos típicamente están localizados en la parte de la célula más alejada de la superficie ósea. En esta misma región se ven cisternas de RER, múltiples dictiosomas del aparato de Golgi y muchas vesículas.
- ***Zona clara*** (zona de sellado), un perímetro de citoplasma anular, contiguo al borde festoneado, que delimita más o menos la superficie ósea en resorción. En esencia, la zona clara es un compartimiento a la altura del borde festoneado donde se producen la resorción y la degradación de la matriz. Contiene microfilamentos (de actina) abundantes, pero básicamente carece de otros orgánulos. Los microfilamentos se hallan organizados en una estructura anular que está rodeada en ambos lados por proteínas de unión a la actina, como la vinculina y la talina (*fig. 8.15*). La membrana plasmática a la altura de la zona clara contiene moléculas de adhesión célula-matriz extracelular que tienen a su cargo la formación de un sello apretado entre la membrana celular y la matriz ósea mineralizada. Varias clases de receptores integrínicos (p. ej., receptor $\alpha_V\beta_3$ para vitronectina, receptor $\alpha_2\beta_1$ para colágeno o receptor $\alpha_V\beta_1$) contribuyen a mantener el sello.
- ***Región basolateral***, que interviene en la exocitosis del material digerido (véase fig. 8.15). Las vesículas de transporte con material óseo degradado que sufrió endocitosis a la altura del borde festoneado se fusionan aquí con la membrana celular para liberar su contenido. Dentro de estas vesículas se ha encontrado TRAP, lo que señala su papel en la fragmentación del material incorporado por endocitosis.

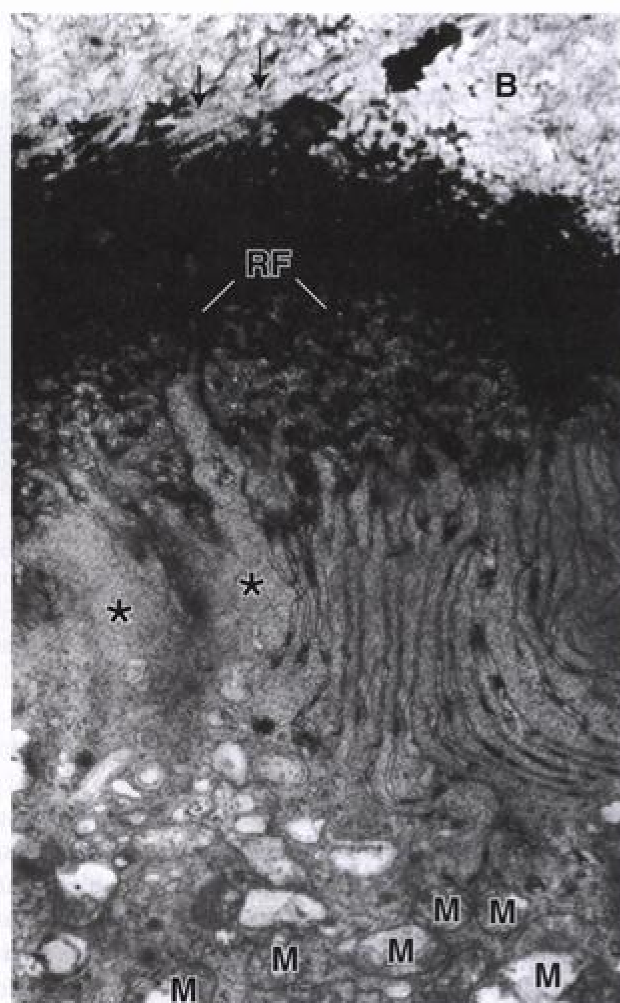


FIGURA 8.14. Microfotografía electrónica de un osteoclasto. La fotografía muestra un segmento de la superficie de un hueso (*B*) y una porción de un osteoclasto que está en contacto estrecho con el tejido óseo que ha sufrido una digestión parcial. En el frente de resorción (*RF*) el osteoclasto exhibe numerosos repliegues de la membrana plasmática. Cuando se ven con el microscopio óptico estos repliegues aparecen como un borde festoneado. Si el plano de corte es perpendicular a los repliegues (*asteriscos*), se ve una amplia extensión de citoplasma no especializado. El citoplasma del osteoclasto contiene abundantes mitocondrias (*M*), muchos lisosomas (*L*) y un aparato de Golgi prominente, todos los cuales están vinculados desde el punto de vista funcional con la resorción y la degradación de la matriz ósea. En la parte superior de la fotografía se ven algunas fibrillas colágenas; las *flechas* señalan los sitios en los que son visibles las bandas transversales con una periodicidad de 68 nm. 10 000 ×.

Los osteoclastos resorben el tejido óseo mediante la liberación de protones e hidrolasas lisosómicas hacia el microambiente restringido del espacio extracelular

Algunas de las vesículas del osteoclasto, si no casi todas, son lisosomas. Su contenido se libera en el espa-

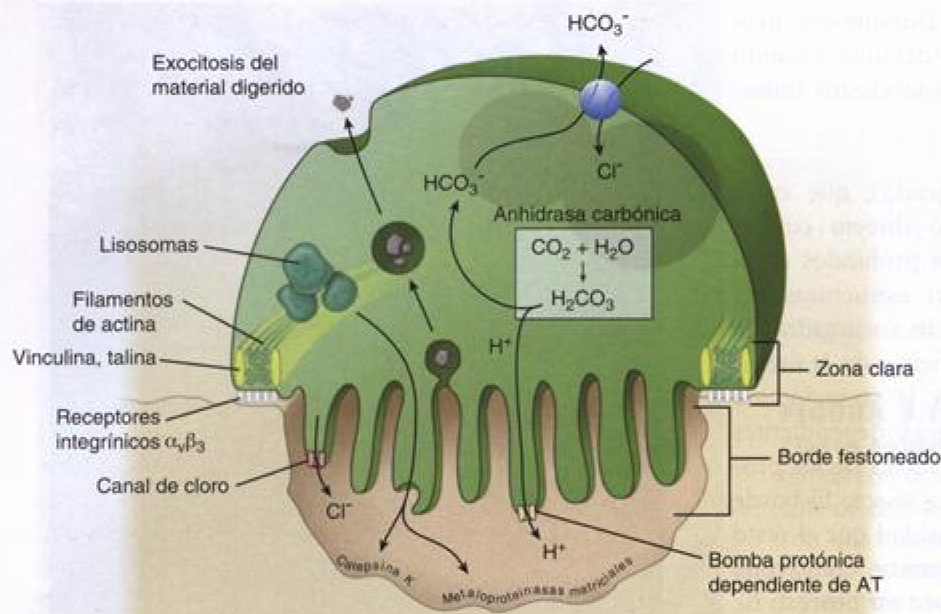


FIGURA 8.15. Representación esquemática de un osteoclasto. En este diagrama se ilustra la estructura del osteoclasto con sus tres regiones: borde festoneado, zona clara y región basolateral. Obsérvese que la zona clara contiene abundantes microfilamentos organizados en una estructura anular rodeada en ambos lados por proteínas de unión a la actina, como la vinculina y la talina. La membrana celular en la región de la zona clara contiene moléculas de adhesión célula-matriz extracelular (integrinas) que forman un sello apretado entre la membrana plasmática y la matriz ósea mineralizada. En el texto se describen los mecanismos para el transporte de protones y cloro.

cio extracelular a la altura de las hendiduras que hay entre los repliegues citoplasmáticos del borde festoneado, un claro ejemplo de hidrolasas lisosómicas que actúan fuera de la célula. Una vez liberadas estas enzimas hidrolíticas, entre las que se encuentran la ***catepsina K*** (*cisteína proteasa*) y las ***metaloproteinasas de la matriz***, degradan el colágeno y otras proteínas de la matriz ósea.

No obstante, antes de que pueda producirse la digestión la matriz ósea tiene que ser descalcificada por medio de la acidificación de la superficie del hueso, lo que inicia la disolución del mineral. El citoplasma del osteoclasto contiene ***anhidrasa carbónica II***, que produce ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. A continuación el ácido carbónico se disocia en bicarbonato (HCO_3^-) y un protón (H^+). Con la ayuda de ***bombas protónicas dependientes de ATP*** los protones se transportan a través del borde festoneado, lo que genera un pH bajo (4 o 5) en el microambiente de la bahía de resorción. Este medio ácido local creado en el espacio extracelular entre el hueso y el osteoclasto está protegido por la zona clara. La electroneutralidad de la membrana del borde festoneado es facilitada por canales de cloro acoplados a las bombas de protones (véase fig. 8.15). El exceso de bicarbonato se elimina por intercambio pasivo con iones de cloro mediante proteínas intercambiadoras de cloro y bicarbonato que están ubicadas en la membrana basolateral.

El medio ácido inicia la degradación de componente mineral del hueso (principalmente hidroxiapatita) para convertirlo en iones de calcio, fosfatos inorgánicos solubles y agua. Cuando se completa la resorción del tejido óseo en cuestión, los osteoclastos sufren apoptosis. Varios estudios recientes indican que muchos fármacos utilizados para inhibir la resorción ósea (p. ej., bisfosfonatos y estrógenos) promueven la apostosis osteoclástica.

La función fagocítica de los osteoclastos está regulada por muchos factores

A la altura del borde festoneado también hay abundantes fositas (cavéolas) y vesículas cubiertas, lo que indica actividad endocítica. Los osteoclastos aparecen en los sitios en los que se produce remodelado óseo. (El proceso de remodelado se comenta con mayor detalle un poco más adelante.) Así, en los sitios en los que las osteonas están siendo alteradas o en los que el hueso está sufriendo cambios durante el proceso de crecimiento, los osteoclastos son relativamente abundantes.

Un aumento de la concentración de hormona paratiroidea (PTH) promueve la resorción ósea y ejerce un efecto demostrable sobre la actividad osteoclástica, además de su ya comentado efecto sobre los osteocitos. En cambio, la calcitonina secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides tiene un efecto opuesto compensador y reduce la actividad de los osteoclastos. Otras moléculas que desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad osteoclástica son la catepsina K, la anhidrasa carbónica II y las proteínas de las bombas protónicas (TCIRG1). La deficiencia de estas proteínas causa ***osteopetrosis***, una enfermedad congénita caracterizada por el aumento de la densidad ósea y defectos de la función osteoclástica. En las personas con osteopetrosis los osteoclastos no funcionan en forma adecuada y esto determina que los huesos aparezcan

densos en las radiografías; sin embargo, en realidad son muy frágiles y se fracturan con facilidad.

■ OSIFICACIÓN

La formación del hueso tradicionalmente se clasifica en endocondral e intramembranosa

La distinción entre desarrollo óseo endocondral e intramembranoso radica en si un modelo cartilaginoso sirve como precursor óseo (*osificación endocondral*) o si el hueso se forma por un método más simple sin la intervención de un cartílago precursor (*osificación intramembranosa*). Los huesos de las extremidades y los del esqueleto axial que soportan peso (p. ej., las vértebras) se desarrollan por osificación endocondral. Los huesos planos del cráneo y de la cara, la mandíbula y la clavícula se forman por osificación intramembranosa.

La existencia de dos tipos distintos de osificación no significa que el hueso o tejido óseo definitivo sea de membrana o endocondral. Estos nombres *sólo* hacen alusión al mecanismo inicial por el cual se ha formado el hueso. Como consecuencia del remodelado que ocurre con posterioridad, el tejido óseo que inicialmente fue depositado por osificación endocondral o intramembranosa es reemplazado en corto tiempo. El tejido óseo de reemplazo crece por aposición sobre el hueso preexistente y es idéntico en ambos casos. Aunque se considera que los huesos largos se forman por osificación endocondral, en su desarrollo continuo se verifica una histogénesis de hueso endocondral pero también una histogénesis de hueso intramembranoso, este último como producto de la actividad del tejido perióstico (membrana perióstica).

Osificación intramembranosa

En la osificación intramembranosa el hueso se forma por la diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos

En los seres humanos el primer indicio de osificación intramembranosa aparece alrededor de la octava semana de gestación. Algunas de las ***células mesenquimáticas*** alargadas y pálidas dentro del mesénquima laxo migran y se acumulan en regiones específicas, que son los sitios donde se formará el tejido óseo. Esta condensación celular dentro del tejido mesenquimático es la "membrana" a la que se hace referencia en el término *osificación intramembranosa* y el sitio enel que se inicia el proceso (*fig. 8.16* y lámina 15, p. 257). Luego las células mesenquimáticas se diferencian en células osteoprogenitoras que expresan el ***factor de transcripción Cbfa1***. A medida que el proceso continúa el tejido recién organizado en los sitios de futura formación ósea adquiere una vascularización mayor y las células me-

Recuadro 8.2 Correlación clínica: factores nutricionales en la osificación

Tanto factores nutricionales como factores hormonales afectan el grado de mineralización ósea. La deficiencia de calcio durante el crecimiento causa ***raquitismo***, un trastorno en el que la matriz ósea no se calcifica con normalidad. El raquitismo puede ser consecuencia de cantidades insuficientes de calcio en la dieta o de la falta de vitamina D (una prohormona esteroide), que es necesaria para la absorción del calcio en el intestino. En el adulto la misma deficiencia nutricional o vitamínica produce ***osteomalacia.***

Si bien el raquitismo y la osteomalacia ya no representan un problema importante en las comunidades en las que la alimentación es adecuada, otra forma de mineralización ósea insuficiente que se ve con frecuencia en las mujeres posmenopáusicas es el trastorno conocido como ***osteoporosis.*** En esta patología hay una disminución del tejido óseo (tanto del mineral como de la matriz) porque, según se cree, la resorción a cargo de los osteoclastos supera la formación ósea por los osteoblastos. En las personas sanas la actividad osteoclástica está regulada principalmente por la PTH y en un grado menor por la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Además, sobre la diferenciación de los precursores de los osteoclastos influyen el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y la interleucina 6 (IL-6). Las hormonas femeninas conocidas como estrógenos (en especial el estradiol) inhiben la formación de estas citocinas y, por lo tanto, limitan la actividad de los osteoclastos. En las mujeres posmenopáusicas, en quienes las concentraciones de estrógenos están disminuidas, la secreción de estas citocinas se acrecienta, lo que intensifica la actividad osteoclástica y conduce a un aumento de la resorción ósea.

Además de su efecto sobre la absorción intestinal del calcio, la vitamina D también es necesaria para la calcificación normal. Otras vitaminas que se sabe que actúan sobre el hueso son la vitamina A y la vitamina C. La deficiencia de vitamina A suprime el crecimiento endocondral del hueso, mientras que su exceso produce fragilidad ósea y aumenta la frecuencia de las fracturas de los huesos largos. La vitamina C es indispensable para la síntesis del colágeno y su deficiencia causa ***escorbuto.*** La matriz ósea producida en el escorbuto no se puede calcificar.

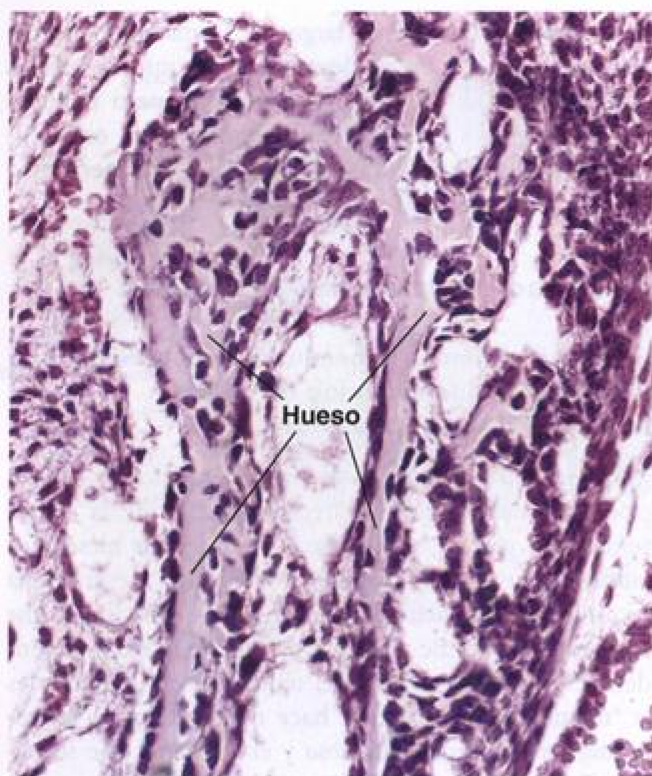


FIGURA 8.16. Corte de una mandíbula que se está formando por el proceso de osificación intramembranosa. En esta microfotografía se ve un corte de mandíbula en desarrollo teñida con H-E. En esta etapa más o menos temprana del desarrollo la mandíbula está compuesta por espículas óseas de formas y tamaños diversos. Las espículas óseas se anastomosan entre sí para formar trabéculas que le imparten la forma general al hueso en desarrollo (no hay modelo de cartílago). Los osteoblastos abundantes que tienen a su cargo el crecimiento de esta región de espículas se ven en la superficie del tejido óseo recién formado. La porción más antigua de las espículas, que está calcificada, contiene osteocitos rodeados de matriz ósea. A la derecha de la fotografía, junto a las espículas óseas, el tejido conjuntivo es muy celular y se está convirtiendo en el periostio inicial. 250 ×.

senquimáticas acumuladas aumentan de tamaño y se redondean. El citoplasma de estas células cambia de eosinófilo a basófilo y el aparato de Golgi se torna obvio como una región clara. Estas modificaciones citológicas producen el osteoblasto diferenciado que entonces secreta los colágenos (sobre todo moléculas de colágeno de tipo I), las sialoproteínas óseas, la osteocalcina y los otros componentes de la matriz ósea (osteoide). Los osteoblastos se separan cada vez más unos de otros conforme se produce la matriz ósea, pero permanecen en contacto a través de prolongaciones citoplasmáticas delgadas. A causa del abundante contenido de colágeno, la matriz ósea se ve más densa que el mesénquima circundante, en cuyo espacio intercelular sólo aparecen delicadas fibras del tejido conjuntivo.

En los cortes histológicos la matriz ósea neoformada se presenta como pequeñas espículas y trabéculas de aspecto irregular

Con el tiempo la matriz se calcifica y las prolongaciones citoplasmáticas de conexión entre las células formadoras de hueso, ahora llamadas osteocitos, quedan encerradas dentro de canalículos. Al mismo tiempo, más células mesenquimáticas circundantes de la membrana proliferan y dan origen a una población de células osteoprogenitoras. Algunas de las células osteoprogenitoras se adosan a las espículas formadas inicialmente, se transforman en osteoblastos y añaden más matriz. Por este mecanismo, llamado ***crecimiento por aposición***, las espículas aumentan de tamaño y se unen en una red trabecular que adquiere la configuración general del hueso en desarrollo.

A causa de su actividad mitótica continua las células osteoprogenitoras mantienen su cantidad y así proveen una fuente constante de osteoblastos para el crecimiento de las espículas óseas. Los osteoblastos nuevos, a su vez, depositan matriz ósea en capas sucesivas, con lo que se forma hueso inmaduro (hueso "entretejido"). Este hueso inmaduro, descrito en la página 224, se caracteriza internamente por tener espacios interconectados que contienen tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. El tejido óseo formado por el proceso que se acaba de describir es el llamado ***hueso de membrana*** o ***hueso intramembranoso***.

Osificación endocondral

La osificación endocondral también comienza con la proliferación y la acumulación de células mesenquimáticas en el sitio donde se desarrollará el futuro hueso. Bajo la influencia de factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) y BMP diferentes (véase p. 219), las células mesenquimáticas expresan inicialmente colágeno de tipo II y se diferencian en condroblastos que, a su vez, producen matriz cartilaginosa.

En un principio se forma un modelo de cartílago hialino con la forma general del futuro hueso

Una vez establecido, el modelo cartilaginoso (una versión en miniatura del futuro hueso definitivo) experimenta crecimiento intersticial y por aposición (lámina 13, fig. 1, p. 253). El aumento de la longitud del modelo cartilaginoso se atribuye al crecimiento intersticial. El aumento de espesor se debe en su mayor parte a la adición de matriz cartilaginosa producida por los condroblastos nuevos diferenciados a partir de la capa condrógena del pericondrio que rodea la masa de cartílago. Las ilustraciones *1* y *1a* de la *figura 8.17* muestran un modelo cartilaginoso inicial.

El primer signo de osificación es la aparición de un manguito de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso

En esta etapa las células del pericondrio en la región

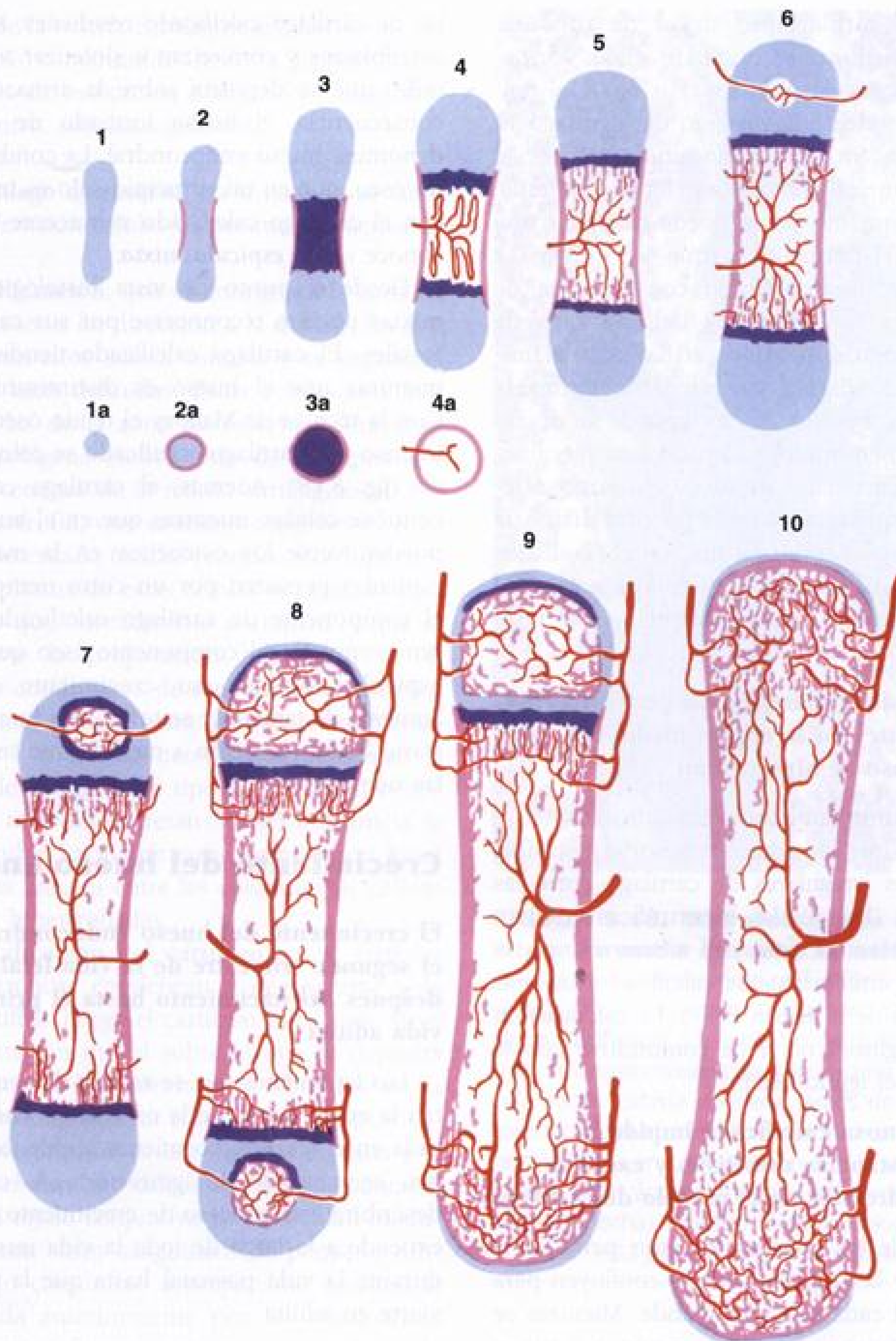


FIGURA 8.17. Representación esquemática del desarrollo embrionario de un hueso largo. Las ilustraciones **1** a **10** son cortes longitudinales; **1a** a **4a** son cortes transversales que pasan por la diáfisis. El proceso comienza con la formación de un modelo de cartílago (**1** y **1a**); a continuación se forma un collarete óseo subperióstico (subpericondral) alrededor de la diáfisis del modelo cartilaginoso (**2** y **2a**); luego la matriz cartilaginosa de la diáfisis comienza a calcificarse (**3** y **3a**). Entonces el cartílago calcificado es erosionado e invadido por vasos sanguíneos y células del tejido conjuntivo perivascular (**4** y **4a**) y se crea una cavidad medular primitiva en la que quedan restos de espículas de cartílago calcificado en los extremos proximal y distal. En estas espículas de cartílago calcificado se produce osificación endocondral. El tejido óseo en ambos extremos de la cavidad medular en desarrollo constituye las metáfisis. Todavía se sigue formando hueso subperióstico por osificación intramembranosa (**5**). Puede reconocerse en los preparados histológicos porque no se acompaña de erosión cartilaginosa ni se forma sobre espículas de cartílago calcificado. Vasos sanguíneos y células perivasculares invaden el cartílago de la epífisis proximal (**6**) y se forma un centro de osificación secundario (**7**). En la epífisis distal del hueso aparece otro centro de osificación (secundario) similar (**8**) y de este modo queda formada una placa o disco epifisario entre cada una de las epífisis y la diáfisis. El hueso largo continúa creciendo y con el tiempo el disco epifisario distal desaparece (**9**). Cuando por fin cesa el crecimiento óseo, también desaparece el disco epifisario proximal (**10**). En este momento ya no hay separación entre la metáfisis y la epífisis. En donde estaban los discos epifisarios ahora sólo quedan las líneas epifisarias. (Reproducida con autorización de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

media del modelo cartilaginoso dejan de producir condroblastos. En su lugar se originan células formadoras de tejido óseo u osteoblastos. Por ende, el tejido conjuntivo que rodea esta porción del cartílago *ya no es fisiológicamente un pericondrio* sino que, por el cambio de su función, *ahora se llama periostio*. Además, en este momento ya se puede describir una capa osteógena en el periostio porque sus células se diferencian en osteoblastos. Como consecuencia de estas modificaciones se forma una delgada capa de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso (lámina 13, fig. 2, p. 253). Este tejido puede denominarse hueso perióstico o subperióstico, a causa de su ubicación, o hueso intramembranoso, debido a su mecanismo de desarrollo. En el caso de un hueso largo, alrededor del modelo cartilaginoso en la porción diafisaria del hueso en desarrollo se forma un manguito distintivo de tejido óseo subperióstico, el ***collarete óseo***. El collarete óseo se muestra en las ilustraciones 2 y *2a* de la figura 8.17.

Con la formación del collarete óseo perióstico los condrocitos presentes en la región media del modelo cartilaginoso se hipertrofian

Conforme los condrocitos aumentan de tamaño, la matriz cartilaginosa que los rodea se resorbe para formar delgadas placas irregulares de cartílago entre las células hipertróficas. Las células hipertróficas comienzan a sintetizar fosfatasa alcalina y, al mismo tiempo, la matriz cartilaginosa circundante se calcifica (véanse las ilustraciones *3* y *3a* de la figura 8.17). La calcificación de la matriz cartilaginosa no debe confundirse con la que se produce en el tejido óseo.

La matriz cartilaginosa calcificada impide la difusión de las sustancias nutritivas y causa la muerte de los condrocitos en el modelo de cartílago

Con la muerte de los condrocitos gran parte de la matriz se degrada y las lagunas vecinas confluyen para formar una cavidad cada vez más grande. Mientras se producen estos fenómenos un vaso sanguíneo o varios proliferan a través del delgado collarete óseo diafisario para vascularizar la cavidad (véanse las ilustraciones *4* y *4a* de la figura 8.17).

Algunas células periósticas migran hacia la cavidad junto con los vasos sanguíneos proliferantes

Algunas de las células periósticas primitivas migran junto con los brotes vasculares invasores para convertirse en células osteoprogenitoras dentro de la cavidad. Otras células primitivas también llegan a la cavidad a través de la neovasculatura y abandonan la circulación para dar origen a la médula ósea. Cuando se degrada y se elimina parcialmente el cartílago calcificado quedan restos con el aspecto de espículas irregulares. Entonces las células osteoprogenitoras se adosan a estas espículas de cartílago calcificado residuales, se convierten en osteoblastos y comienzan a sintetizar tejido óseo (osteoide) que se deposita sobre la armazón espicular. En consecuencia, el hueso formado de esta manera se denomina hueso endocondral. La combinación del tejido óseo, que en un principio sólo es una capa delgada, con el cartílago calcificado subyacente forma lo que se conoce como ***espícula mixta.***

Desde el punto de vista histológico las espículas mixtas pueden reconocerse por sus características tintoriales. El cartílago calcificado tiende a ser basófilo, mientras que el hueso es distintivamente eosinófilo. Con la técnica de Mallory el tejido óseo se tiñe de azul intenso y el cartílago calcificado se colorea de azul pálido (*fig. 8.18*). Además, el cartílago calcificado ya no contiene células, mientras que en el hueso neoformado pueden verse los osteocitos en la matriz ósea. Estas espículas persisten por un corto tiempo antes de que el componente de cartílago calcificado sea eliminado por completo. El componente óseo que perdura en la espícula continúa su crecimiento por aposición, aumenta de tamaño y se torna más fuerte o, por el contrario, sufre resorción a medida que se forman espículas nuevas.

Crecimiento del hueso endocondral

El crecimiento del hueso endocondral se inicia en el segundo trimestre de la vida fetal y continúa después del nacimiento hasta el principio de la vida adulta

Los fenómenos que se acaban de comentar representan la etapa inicial de la osificación endocondral verificada en el feto, que comienza alrededor de la duodécima semana de la gestación. A continuación se describirá este proceso de crecimiento continuo que se extiende a lo largo de toda la vida intrauterina y sigue durante la vida posnatal hasta que la persona se convierte en adulta.

El crecimiento en longitud de los huesos largos depende de la presencia de cartílago epifisario

Conforme la cavidad medular diafisaria se agranda (véase la ilustración 5 de la figura 8.17), pueden reconocerse distintas zonas en el cartílago de cada extremo de la cavidad. Este resto cartilaginoso, conocido como ***cartílago epifisario,*** tiene zonas bien definidas, como puede verse en la *figura 8.19* y la lámina 14 de la página 255. Durante la osificación endocondral el cartílago avascular es reemplazado gradualmente por tejido óseo vascularizado. Este reemplazo es iniciado por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y es acompañado por la expresión de los genes responsables de la producción del colágeno de tipo X y las metaloproteinasas de la matriz (enzimas encargadas de

la degradación de la matriz cartilaginosa). Las zonas del cartílago epifisario, comenzando desde la más distal con respecto al centro de osificación diafisario y prosiguiendo hacia ese centro, son las siguientes:

- **Zona de cartílago de reserva**, en la cual no se comprueba proliferación celular ni producción activa de matriz.
- **Zona de proliferación**, que es contigua a la zona de cartílago de reserva en dirección a la diáfisis. En esta zona los condrocitos sufren mitosis y se organizan en columnas bien definidas. Estas células son más grandes que las de la zona de reserva y sintetizan activamente colágeno (sobre todo de los tipos II y XI) y otras proteínas de la matriz cartilaginosa.
- **Zona de hipertrofia**, que contiene condrocitos cuyo tamaño ha aumentado mucho (condrocitos hipertróficos). El citoplasma de estas células es claro a causa del glucógeno que normalmente acumulan (y que se pierde durante la preparación histológica de la muestra). Los condrocitos de esta zona permanecen metabólicamente activos; continúan secretando colágeno de tipo I al mismo tiempo que aumentan la producción de colágeno de tipo X. Los condrocitos hipertróficos también secretan VEGF, que inicia la invasión vascular. La matriz sufre compresión hasta formar bandas lineales entre las columnas de células cartilaginosas hipertrofiadas.
- **Zona de calcificación del cartílago**, en la cual las células hipertróficas comienzan a degenerarse y la matriz se calcifica. Luego el cartílago calcificado sirve como una armazón inicial sobre la que se deposita tejido óseo nuevo. Los condrocitos ubicados en la parte más proximal de esta zona sufren apoptosis.
- **Zona de resorción**, que es la zona más cercana a la diáfisis. Aquí el cartílago calcificado está en contacto directo con el tejido conjuntivo de la cavidad medular. En esta zona vasos sanguíneos de pequeño calibre y el tejido conjuntivo acompañante invaden la región ocupada anteriormente por los condrocitos agónicos como si fueran una serie de puntas de lanza y el cartílago calcificado queda en la forma de espículas longitudinales. En los cortes transversales el cartílago calcificado aparece como un panal de abejas por la ausencia de las células cartilaginosas. Los vasos sanguíneos invasores son las fuentes de las células osteoprogenitoras que luego se diferenciarán en células productoras de tejido óseo.

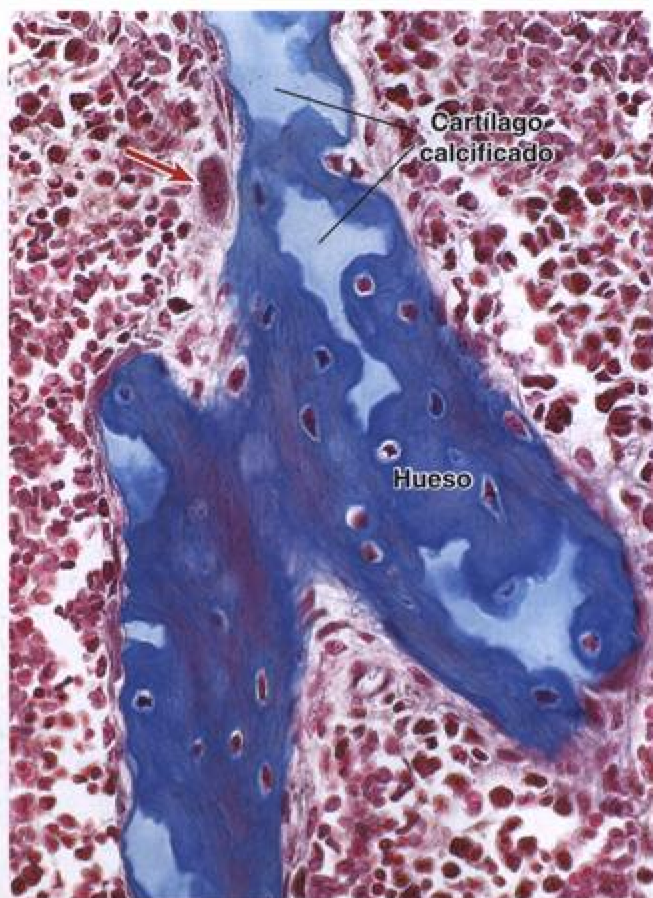


FIGURA 8.18. Microfotografía de una trabécula mixta formada durante la osificación endocondral. En este corte teñido con la técnica de Mallory-Azan se ve que se ha depositado tejido óseo sobre espículas de cartílago calcificado. En el centro de la fotografía las dos espículas se anastomosan para formar una trabécula. Esta trabécula inicial todavía contiene restos de cartílago calcificado, como lo delata la tinción azul claro de la matriz cartilaginosa calcificada en comparación con la tinción azul oscuro del hueso. En el ángulo superior izquierdo hay un osteoclasto solitario (*flecha*) alineado cerca de la superficie de la trabécula, donde está por iniciarse el remodelado. 275 ×.

En las espículas cartilaginosas la formación del tejido óseo ocurre de la misma manera que se describió para el centro de osificación inicial

Conforme el tejido óseo se deposita sobre las espículas calcificadas el cartílago es resorbido y al final queda hueso esponjoso primario. Este hueso esponjoso se reorganiza por actividad osteoclástica y adición de tejido óseo nuevo, de modo que así se adapta al crecimiento continuo del hueso y a las fuerzas físicas que actúan sobre él.

Poco después del nacimiento en la epífisis proximal aparece un centro de osificación secundario. Los condrocitos se hipertrofian y se degeneran. Lo mismo que en la diáfisis, la matriz se calcifica y hay invasión local de vasos sanguíneos y células osteógenas provenientes del pericondrio, con lo que se crea una cavidad medular nueva (véanse las ilustraciones 6 y 7 de la figura 8.17). Más tarde se forma un centro de osificación epifisario semejante en el extremo distal del hueso (véase la ilustración 8 de la figura 8.17). Este también se considera un centro de osificación secundario, aunque aparezca después. Con el desarrollo de los centros de osi-

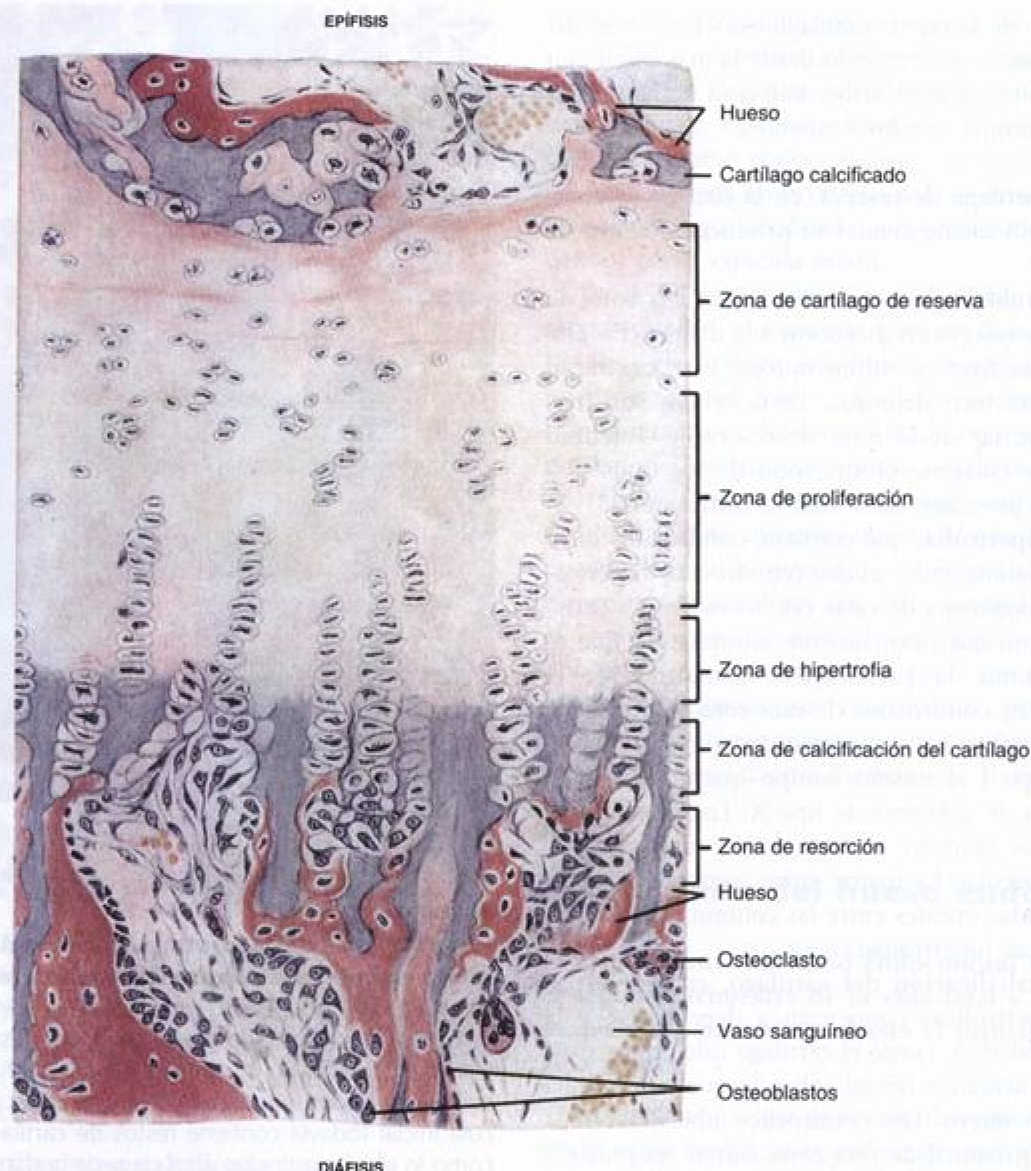


FIGURA 8.19. Corte longitudinal a través de la epífisis distal de un metatarsiano de un lactante de 2 meses. El centro de osificación (secundario) epifisario está bien formado. La osificación se está produciendo tanto en la superficie epifisaria como en la superficie diafisaria del disco epifisario. Las zonas se ven bien en el lado diafisario porque ahí el ritmo de crecimiento es mucho mayor que en el centro de osificación epifisario. Dado que ambos centros son activos, la zona de cartílago de reserva es relativamente estrecha. H-E 280 ×. (Reproducida con autorización de Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1978.)

ficación secundarios la única porción de tejido cartilaginoso que queda del modelo original corresponde al cartílago articular en los extremos del hueso y a una placa transversal, llamada ***disco epifisario***, que separa la cavidad diafisaria de la cavidad epifisaria (lámina 13, fig. 3, p. 253).

El cartílago del disco epifisario tiene la función de mantener el proceso de crecimiento

Para mantener sus proporciones adecuadas y su forma singular a medida que crece en longitud, el hueso tiene que sufrir un remodelado tanto externo como interno. La zona de proliferación del disco epifisario genera el cartílago sobre el cual se depositará el tejido óseo. En cuanto al proceso de crecimiento es importante tener en cuenta que:

- El espesor del disco epifisario se mantiene relativamente constante durante el crecimiento.
- La cantidad de nuevo cartílago producido (zona de proliferación) es igual a la cantidad de cartílago resorbido (zona de resorción).
- El cartílago resorbido, desde luego, es reemplazado por hueso esponjoso.

El verdadero alargamiento del hueso se produce cuando se sintetiza matriz cartilaginosa nueva en el disco epifisario. La producción de matriz cartilaginosa nueva empuja la epífisis y la aleja de la diáfisis, de modo que el hueso se alarga. Los fenómenos que siguen a este crecimiento, a saber, hipertrofia, calcificación, resorción y osificación, comprenden simplemente los mecanismos por los cuales el cartílago neoformado es sustituido por tejido óseo durante el proceso de desarrollo.

El hueso aumenta de diámetro (crece en ancho) cuando ocurre un nuevo crecimiento óseo por aposición entre las laminillas corticales y el periostio. Entonces la cavidad medular se agranda por resorción ósea en la superficie endóstica de la cortical del hueso.

Conforme los huesos crecen en longitud es necesario el remodelado

El remodelado consiste en la resorción preferencial de algunas partes de un hueso y la formación ósea en otras partes del mismo hueso, como se comentó antes y se ilustra en la *figura 8.20*.

Cuando una persona alcanza su crecimiento máximo finaliza la proliferación de cartílago nuevo en el disco epifisario

Cuando termina la proliferación de nuevo tejido cartilaginoso el cartílago que ya se ha producido en el disco epifisario continúa sufriendo los cambios que llevan a la formación y el depósito de tejido óseo nuevo hasta que al final desaparece por completo. En este momento confluyen las cavidades medulares epifisaria y diafisaria. La desaparición del disco epifisario se conoce como ***cierre epifisario***. En la ilustración *9* de la figura 8.17 ya no hay disco epifisario en el extremo distal del hueso y en la ilustración *10* ambos discos han desaparecido. El crecimiento se ha completado y el único cartílago que queda es el de las superficies articulares del hueso. En el sitio donde estaba el disco epifisario perdura como vestigio la ***línea epifisaria***, que está compuesta por tejido óseo (véase fig. 8.2).

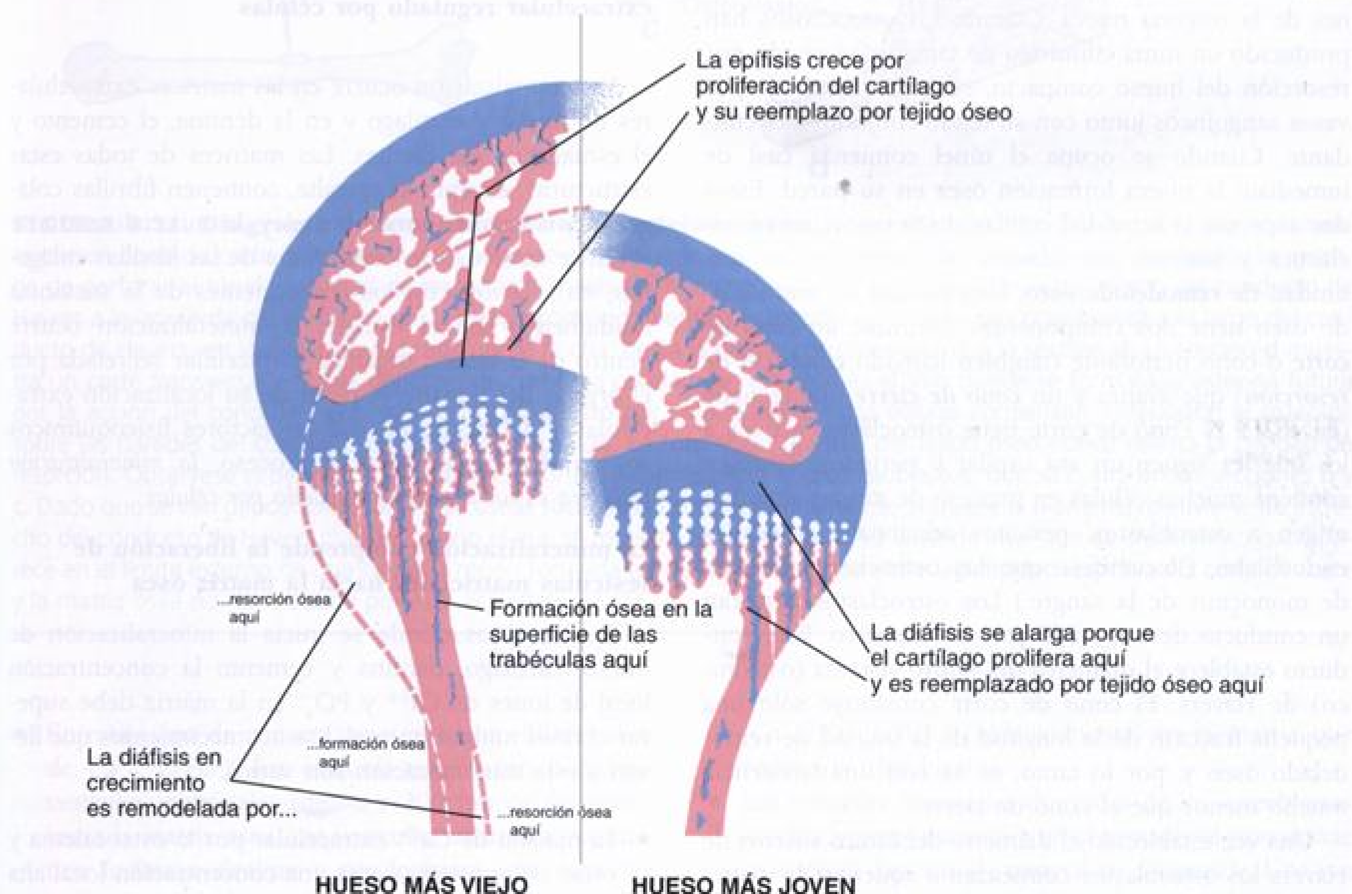


FIGURA 8.20. Diagrama del remodelado externo de un hueso largo. Este diagrama muestra dos períodos en el proceso de crecimiento óseo. A la derecha aparece un corte longitudinal de hueso más joven (antes del remodelado); a la izquierda se muestra uno de hueso más viejo (después del remodelado). Superpuesta en el lado izquierdo de la figura está la silueta del hueso (sólo la mitad izquierda) como era antes. Ahora es más largo, pero ha conservado su forma general. Para que un hueso crezca en largo y retenga su forma general es necesario que se resorba tejido óseo en algunas superficies y que se forme en otras, como se indica en este diagrama. (Basada en Ham AW. J Bone Joint Surg Am 1952;34:701.)

Desarrollo del sistema osteónico (de Havers)

Las osteonas típicamente se forman en el hueso compacto preexistente

El hueso compacto puede adoptar varias formas diferentes. Se puede formar a partir de hueso esponjoso fetal por depósito constante de tejido óseo sobre las trabéculas, puede sintetizarse y depositarse directamente como hueso compacto maduro (p. ej., las laminillas circunferenciales del hueso del adulto) o puede ser hueso compacto más antiguo compuesto por osteonas y laminillas intersticiales. El proceso en el que se forman osteonas nuevas recibe el nombre de ***remodelado interno.***

En la formación de osteonas nuevas los osteoclastos perforan un túnel a través del hueso compacto

La formación de una osteona nueva en el hueso compacto comprende en un principio la creación de un túnel, la cavidad de resorción, por actividad de los osteoclastos. Esta cavidad de resorción tendrá las dimensiones de la osteona nueva. Cuando los osteoclastos han producido un túnel cilíndrico de tamaño adecuado por resorción del hueso compacto, su luz es ocupada por vasos sanguíneos junto con su tejido conjuntivo circundante. Cuando se ocupa el túnel comienza casi de inmediato la nueva formación ósea en su pared. Estos dos aspectos la actividad celular, o sea resorción osteoclástica y síntesis osteoblástica, se organizan en una unidad de ***remodelado óseo.*** Una unidad de remodelado óseo tiene dos componentes distintos: un ***cono de corte*** o cono perforante (también llamado ***conducto de resorción***) que avanza y un ***cono de cierre*** que le sigue (*fig. 8.21*). El cono de corte tiene osteoclastos activos a los que les siguen un asa capilar y pericitos. También contiene muchas células en proceso de mitosis que dan origen a osteoblastos, pericitos adicionales y células endoteliales. (Recuérdese que los osteoclastos derivan de monocitos de la sangre.) Los osteoclastos perforan un conducto de unos 200 μm de diámetro. Este conducto establece el diámetro del futuro sistema (osteónico) de Havers. El cono de corte constituye sólo una pequeña fracción de la longitud de la unidad de remodelado óseo y, por lo tanto, se ve con una frecuencia mucho menor que el cono de cierre.

Una vez establecido el diámetro del futuro sistema de Havers los osteoblastos comienzan a sintetizar la matriz orgánica del hueso (osteoide) y a depositarla sobre las paredes del conducto en laminillas sucesivas. Con el tiempo la matriz ósea de cada una de las laminillas se mineraliza. Dado que las laminillas óseas sucesivas se depositan *desde la periferia hacia adentro*, el conducto se va estrechando hasta alcanzar por fin el diámetro relativamente angosto del conducto de Havers maduro.

El hueso compacto del adulto contiene sistemas de Havers de tamaño y antigüedad variables

El examen microrradiográfico de un preparado de hueso por desgaste permite comprobar que los sistemas de Havers más jóvenes exhiben una mineralización menos completa que los sistemas más antiguos (*fig. 8.22*). Las osteonas jóvenes sufren una mineralización secundaria progresiva que continúa (hasta cierto punto) aun después de que hayan terminado de formarse. La figura 8.22 también ilustra el remodelado interno dinámico a que está sometido el hueso compacto. En el adulto la formación ósea está en equilibrio con la resorción. En el anciano la resorción con frecuencia supera la formación. Si este desequilibrio se torna excesivo aparece el trastorno llamado osteoporosis (véase el recuadro 8.2, p. 235).

MINERALIZACIÓN BIOLÓGICA Y VESÍCULAS MATRICIALES

La mineralización biológica es un fenómeno extracelular regulado por células

La mineralización ocurre en las matrices extracelulares de hueso y cartílago y en la dentina, el cemento y el esmalte de los dientes. Las matrices de todas estas estructuras, excepto el esmalte, contienen fibrillas colágenas y sustancia fundamental y la mineralización se produce tanto dentro como fuera de las fibrillas colágenas, en relación con los componentes de la sustancia fundamental. En el esmalte la mineralización ocurre dentro de la matriz orgánica extracelular secretada por el órgano del esmalte. A pesar de su localización extracelular y del hecho de que los factores fisicoquímicos son fundamentales para el proceso, *la mineralización biológica es un fenómeno regulado por células.*

La mineralización comprende la liberación de vesículas matriciales hacia la matriz ósea

En los sitios donde se inicia la mineralización de hueso, cartílago, dentina y cemento la concentración local de iones de Ca^{2+} y PO_4^- en la matriz debe superar el nivel umbral normal. Los acontecimientos que llevan a esta mineralización son varios:

- La fijación de Ca^{2+} extracelular por la osteocalcina y otras sialoproteínas crea una concentración local alta de este ion.
- La concentración alta de Ca^{2+} estimula a los osteoblastos para que secreten fosfatasa alcalina, que aumenta la concentración local de iones de PO_4^-. La concentración alta de PO_4^-, a su vez, estimula un incremento adicional de la concentración de Ca^{2+} donde se iniciará la mineralización.

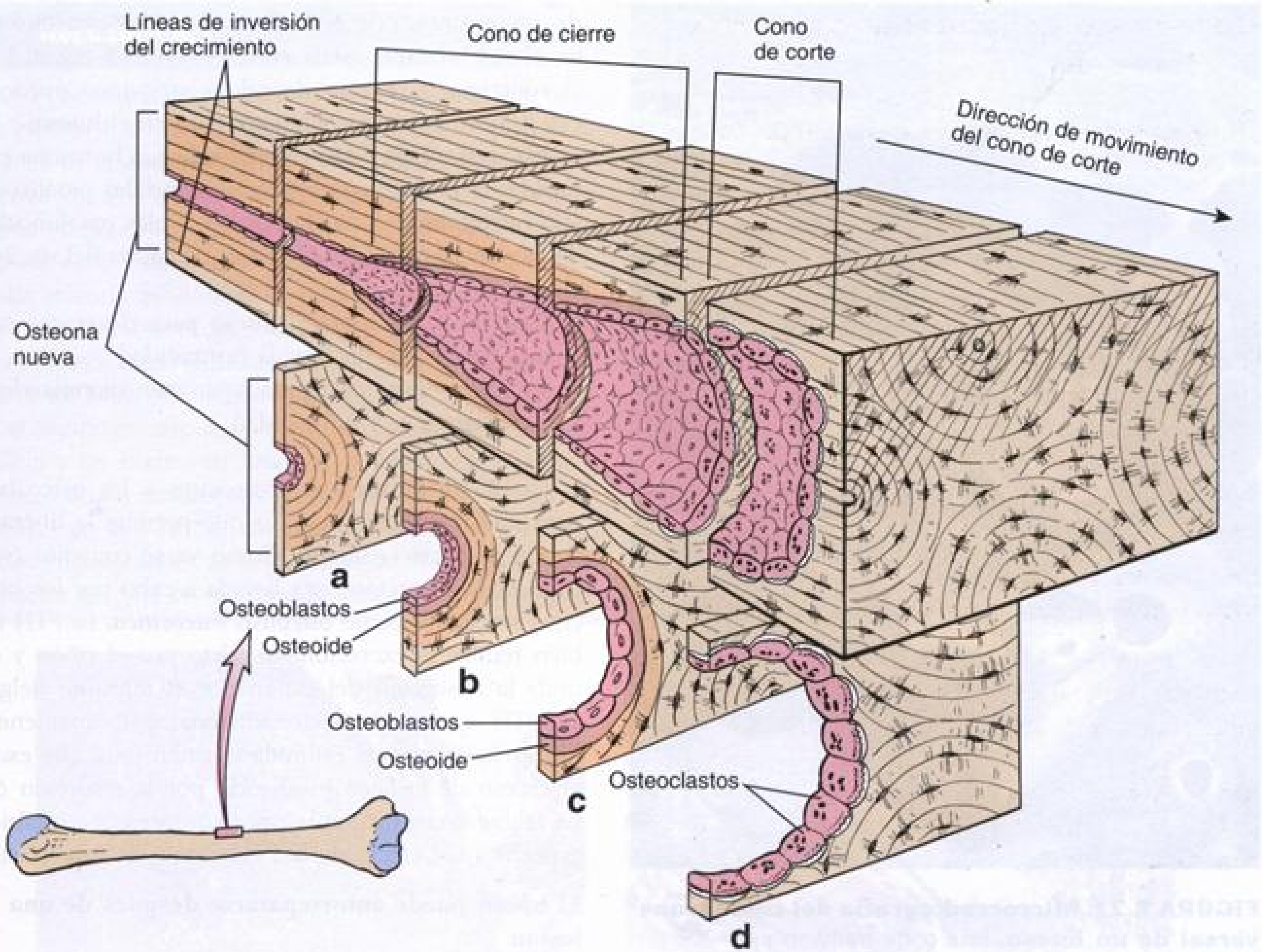


FIGURA 8.21. Diagrama de una unidad de remodelado óseo. Una unidad de remodelado óseo está compuesta por un cono de corte que avanza y un cono de cierre que le sigue. El cono de corte formado por osteoclastos se encarga de perforar el túnel o cavidad de resorción a través del hueso compacto. Su acción comienza dentro del conducto de Havers a la izquierda del diagrama (en la región correspondiente a la sección **a**). El cono de corte avanza a lo largo del conducto de Havers, en la dirección indicada por la *flecha*, hasta la región correspondiente a la sección **d.** La sección **d** muestra un corte transversal a través del cono de corte. La cavidad de resorción es el sitio donde se formará la osteona futura por la acción del cono de cierre, que está compuesto por osteoblastos. Estas células comienzan a depositar el osteoide sobre las paredes del conducto en laminillas sucesivas. La formación gradual del tejido óseo nuevo rellena la cavidad de resorción. Obsérvese el depósito del osteoide, profundo con respecto a los osteoblastos, que se ilustra en las secciones **b** y **c.** Dado que se van depositando laminillas óseas sucesivas el conducto finalmente adquiere el diámetro relativamente estrecho del conducto de Havers maduro, como el que se muestra en la sección **a.** La línea de inversión de crecimiento que aparece en el límite externo de una osteona recién formada representa la divisoria entre la actividad resortiva del cono de corte y la matriz ósea no remodelada por esta actividad.

- En esta etapa de concentraciones extracelulares altas de Ca^{2+} y PO_4^- los osteoblastos liberan pequeñas vesículas matriciales (de 50 a 200 nm de diámetro) hacia la matriz ósea. Las vesículas matriciales contienen fosfatasa alcalina y pirofosfatasa que escinden iones de PO_4^- de otras moléculas de la matriz.
- Las vesículas matriciales que acumulan Ca^{2+} y escinden iones de PO_4^- determinan un aumento del punto isoeléctrico local, lo que produce la cristalización de $CaPO_4$ en las vesículas matriciales circundantes.
- Los cristales de $CaPO_4$ inician la mineralización de la matriz por formación y depósito de cristales de $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ (hidroxiapatita) en la matriz que rodea los osteoblastos.
- Las vesículas matriciales derivadas de los osteoblastos son los factores esenciales en el control del sitio donde se inicia el depósito de mineral en el osteoide. Una vez precipitados los primeros cristales de hidroxiapatita crecen con rapidez por acreción hasta que se unen con los cristales vecinos producidos alrededor de otras vesículas matriciales. De esta manera, una onda de mineralización recorre el osteoide. Otras células que producen osteoide son los ameloblastos y los odontoblastos de los dientes en desarrollo.

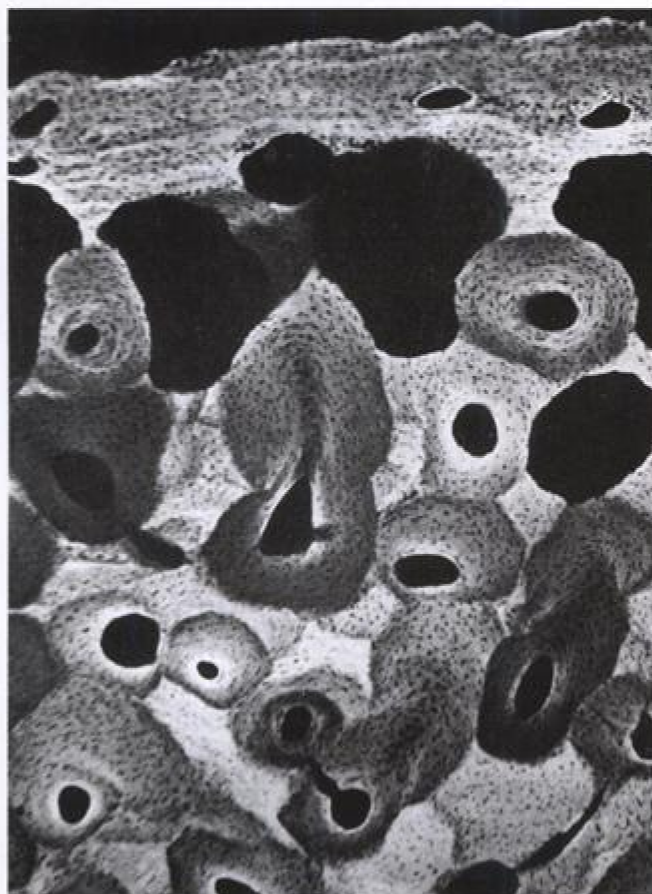


FIGURA 8.22. Microrradiografía del corte transversal de un hueso. Este corte transversal de 200 µm de espesor de un hueso de un varón sano de 19 años muestra grados diversos de mineralización en osteonas diferentes. El hueso inmaduro, que se ve en la superficie perióstica (arriba), está siendo reemplazado activamente por hueso compacto maduro. El grado de mineralización está reflejado por los tonos claros y oscuros de la microrradiografía. En consecuencia, las *regiones muy claras* son las de tejido muy mineralizado, que desvía los rayos X e impide que incidan sobre la película fotográfica. En cambio, las *regiones oscuras* contienen menor cantidad de mineral y, por lo tanto, son menos eficaces para desviar los rayos X. Obsérvese que las laminillas intersticiales (de hueso más antiguo) son muy claras, mientras que algunas de las osteonas son muy oscuras (estas son las formadas más recientemente). Los conductos de Havers se ven negros porque sólo contienen tejidos blandos radiotransparentes. 157 ×. (Gentileza de la Dra. Jenifer Jowsey.)

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso sirve como reservorio corporal de calcio

El mantenimiento de una concentración sanguínea de calcio (calcemia) normal es decisivo para la salud y la vida. El calcio puede ser llevado desde la matriz ósea hasta la sangre si la calcemia disminuye por debajo de un punto crítico (la concentración fisiológica de calcio en el ser humano oscila entre 8,9 y 10,1 mg/dL). Por el contrario, el exceso de calcio sanguíneo puede ser extraído de la sangre y almacenado en el hueso.

Estos procesos están regulados por la hormona paratiroidea (PTH), secretada por las glándulas paratiroides, y la ***calcitonina,*** secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides (véase el recuadro 8.3, p. 245).

- La ***PTH*** actúa sobre el hueso para *elevar una calcemia baja* hasta alcanzar la normalidad.
- La ***calcitonina*** actúa para *bajar una calcemia elevada* hasta llegar a la normalidad.

La PTH estimula a los osteocitos y los osteoclastos para que resorban hueso, lo que permite la liberación de calcio hacia la sangre. Como ya se comentó (véase p. 212), la resorción ósea llevada a cabo por los osteocitos se conoce como ***osteólisis osteocítica.*** La PTH también reduce la excreción de calcio por el riñón y estimula la absorción del catión por el intestino delgado. La PTH ejerce un efecto adicional para mantener la homeostasis porque estimula el riñón para que excrete el exceso de fosfatos producido por la resorción ósea. La calcitonina suprime la resorción ósea por inhibición específica del efecto de la PTH sobre los osteoclastos.

El hueso puede autorrepararse después de una lesión

La respuesta inicial a una fractura es semejante a la respuesta a cualquier lesión que produzca destrucción de los tejidos y hemorragia. Los neutrófilos son las primeras células que llegan a la escena, seguidos por macrófagos que comienzan a limpiar el sitio de la lesión. Luego proliferan los capilares y los fibroblastos, que invaden el tejido dañado. Se forma un tejido conjuntivo laxo nuevo, el ***tejido de granulación,*** que se torna cada vez más denso y en algunas partes da origen a cartílago. Tanto los fibroblastos como las células periósticas participan en esta fase del proceso de curación. El tejido conjuntivo denso y el cartílago neoformado proliferan, cubren el hueso en el sitio de la fractura y forman un ***callo*** (*fig. 8.23*). El callo se formará aunque los fragmentos óseos no estén en aposición uno frente a otro. Este callo contribuye a estabilizar y unir los fragmentos del hueso fracturado.

Mientras se está formando el callo las células osteoprogenitoras del periostio se dividen y se diferencian en osteoblastos. Los osteoblastos neoformados comienzan a sintetizar tejido óseo nuevo en la superficie externa del hueso a cierta distancia de la fractura. Esta osificación avanza hacia el sitio de la fractura hasta que el hueso nuevo forma una vaina ósea sobre el callo fibrocartilaginoso. Brotes osteógenos de este hueso nuevo invaden el callo y comienzan a sintetizar tejido óseo dentro de él, con lo que gradualmente se produce el

Recuadro 8.3 Consideraciones funcionales: regulación hormonal del crecimiento óseo

Otras hormonas, además de la PTH y la calcitonina, tienen efectos importantes sobre el crecimiento óseo. Una de ellas es la ***somatotrofina*** (hormona hipofisaria del crecimiento, STH o GH). Esta hormona estimula el crecimiento en general y, en especial, el crecimiento del cartílago epifisario y del hueso. Actúa directamente sobre las células osteoprogenitoras y las estimula para que se dividan y se diferencien. Los condrocitos presentes en los discos epifisarios están regulados por el factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I), que es producido principalmente por el hígado en respuesta a la STH. Además del IGF-I, la insulina y las hormonas tiroideas también estimulan la actividad de los condrocitos. La hipersecreción (secreción excesiva) en la infancia, causada por un defecto en el mecanismo regulador de la secreción de STH o un tumor productor de STH en la glándula hipófisis, produce ***gigantismo***, cuya característica es un aumento anormal de la longitud de los huesos. La falta o la hiposecreción de STH en los niños conduce a una detención del crecimiento de los huesos largos y a un ***enanismo hipofisario.*** La carencia o la hiposecreción grave de hormona tiroidea durante el desarrollo del feto y del lactante también conduce a una falta de crecimiento óseo y a enanismo, un trastorno que se conoce como ***hipotiroidismo congénito***. En los adultos, en cambio, la hipersecreción de STH causa ***acromegalia***, una enfermedad producida por el aumento de la actividad osteoblástica en las superficies óseas y caracterizada por engrosamiento óseo anormal y agrandamiento selectivo de las manos, los pies, la mandíbula, la nariz y los huesos de membrana del cráneo. En este trastorno los huesos no crecen en longitud a causa del cierre de los discos epifisarios.

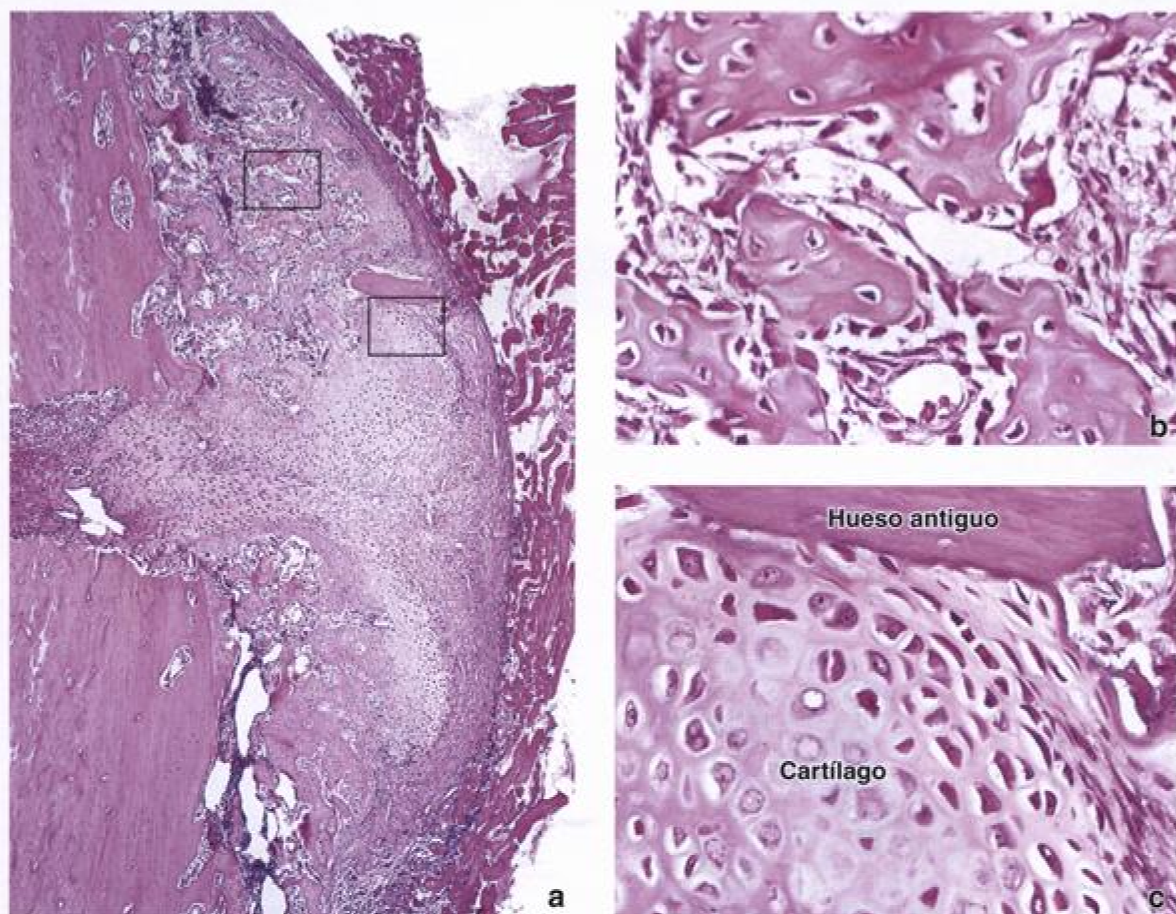


FIGURA 8.23. Microfotografía de un hueso largo fracturado en proceso de reparación. a. Esta microfotografía de poco aumento de un preparado teñido con H-E de una fractura ósea de 3 semanas de evolución muestra los fragmentos del hueso unidos por el callo fibrocartilaginoso. En esta etapa el cartílago sufre osificación endocondral. Además, los osteoblastos del periostio intervienen en la secreción de matriz ósea nueva en la superficie externa del callo. A la derecha de la fotografía, el callo fibrocartilaginoso está cubierto por periostio, que también sirve como sitio de fijación para el músculo esquelético. 35 ×. **b.** Más aumento de la región del callo contenida dentro del *rectángulo superior* en *a* que permite ver osteoblastos que revisten trabéculas óseas. La mayor parte de la matriz fibrosa y cartilaginosa original en este sitio ya ha sido reemplazada por tejido óseo. El hueso inicial se deposita en la forma de tejido óseo inmaduro, que luego es reemplazado por hueso compacto maduro. 300 ×. **c.** Más aumento de la región del callo contenida dentro del *rectángulo inferior* en *a*. Un fragmento de hueso antiguo extraído del sitio de la fractura por el periostio ahora es contiguo al cartílago. Será eliminado por actividad osteoclástica. El cartílago se calcificará y será reemplazado por trabéculas óseas nuevas como se ve en *b*. 300 ×.

reemplazo del callo fibroso y cartilaginoso original por un *callo óseo*. El cartílago del callo original se calcifica y es reemplazado por tejido óseo como en la osificación endocondral.

En la cavidad medular también hay proliferación y diferenciación endóstica y el hueso medular crece desde ambos extremos de la fractura hacia el centro. Cuando ambos frentes de proliferación ósea se fusionan en el centro de la fractura la unión ósea de los fragmentos del hueso fracturado producida por los osteoblastos derivados tanto del periostio como del endostio consiste en hueso esponjoso. Al igual que en la osificación normal, el hueso esponjoso gradualmente es reemplazado por hueso compacto. Mientras se está formando el hueso compacto el callo óseo es eliminado por la acción de los osteoclastos y el remodelado gradual restablece la forma original del hueso.

En las personas sanas este proceso suele durar de 6 a 12 semanas, según la gravedad de la fractura y el hueso particular que se ha fracturado. La reducción de la fractura (reaproximación de los fragmentos óseos) y su contención, es decir su inmovilización en la posición normal por medio de fijación interna (con clavos, tornillos o placas) o fijación externa (con férulas, escayolas o tutores externos), acelera el proceso de curación y suele permitir una restauración estructural y funcional mejor.

9 Tejido adiposo

GENERALIDADES DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo especializado que cumple una función importante en la homeostasis energética

En todo el tejido conjuntivo laxo aparecen células adiposas (***adipocitos***) individuales o reunidas en grupos. El tejido en el que los adipocitos constituyen el tipo celular primario recibe el nombre de ***tejido adiposo***. Los adipocitos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis energética.

Para su supervivencia el organismo necesita asegurar que el aporte de energía sea constante a pesar de que la disponibilidad de sustancias nutritivas desde el medio externo sea variable. Para cumplir con las exigencias energéticas del organismo cuando escasean los alimentos el tejido adiposo almacena con eficacia el exceso de energía. La capacidad corporal de almacenar carbohidratos y proteínas es limitada por lo que las reservas de energía se almacenan dentro de las gotitas de lípidos de los adipocitos en forma de ***triacilgliceroles***. Los triacilgliceroles representan una forma dinámica de almacenamiento de la energía que se acrecienta cuando la ingesta de alimentos es mayor que el consumo energético y queda atrapada cuando el gasto de energía es mayor que la ingesta de alimentos. La energía almacenada en los adipocitos puede liberarse con rapidez para su uso en otros sitios del organismo.

Los triacilgliceroles representan la forma más concentrada de almacenamiento de energía metabólica disponible para los seres humanos y como carecen de agua poseen aproximadamente el doble de la densidad energética de los carbohidratos y las proteínas. La densidad energética de los triacilgliceroles es de alrededor de 37,7 kJ/g (9 cal/g), mientras que los carbohidratos y las proteínas tienen 16,8 kJ/g (4 cal/g). En el caso de la inanición (privación de alimentos), los triacilgliceroles constituyen una fuente esencial de agua y energía. Las gibas del camello consisten sobre todo en tejido adiposo y son fuentes de agua y energía para este animal del desierto.

Los adipocitos cumplen otras funciones además de su papel como receptáculos para el almacenamiento de grasas. También regulan el metabolismo energético mediante la secreción de sustancias paracrinas y endocrinas. Estas funciones secretoras de los adipositos, de descubrimiento reciente, han cambiado las opiniones acerca del tejido adiposo, que en la actualidad se considera un órgano endocrino importante. Ya hay bastantes indicios que vinculan el aumento de la actividad endocrina de los adipocitos con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas con la obesidad.

Hay dos tipos de tejido adiposo: unilocular (blanco) y multilocular (pardo)

Los dos tipos de tejido adiposo, ***tejido adiposo unilocular*** y ***tejido adiposo multilocular***, se denominan así por el aspecto de sus células bajo el microscopio. Los

nombres alternativos, tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo, describen el color del tejido en su estado fresco.

- El tejido adiposo unilocular es el tipo predominante en los seres humanos adultos.
- El tejido adiposo multilocular se encuentra en los seres humanos durante la vida fetal pero disminuye a lo largo de la primera década después del nacimiento.

■ TEJIDO ADIPOSO UNILOCULAR

Función del tejido adiposo unilocular

El tejido adiposo unilocular tiene como funciones principales almacenar energía, proporcionar aislamiento térmico, amortiguar los órganos vitales y secretar hormonas

El tejido adiposo unilocular forma una capa llamada ***panículo adiposo*** o ***hipodermis*** en el tejido conjuntivo subcutáneo. Esta capa subcutánea de tejido conjuntivo tiene una función aislante importante. Se encuentran concentraciones de este tejido adiposo debajo de la piel del abdomen, la región glútea, la axila y el muslo. Las diferencias entre la silueta masculina y femenina están dadas, en parte, por diferencias sexuales en el espesor de la capa adiposa de las distintas regiones del cuerpo. En ambos sexos la región mamaria es un sitio preferencial para la acumulación del tejido adiposo; la mama no lactante tiene como componente principal este tejido.

Como localizaciones internas preferenciales del tejido adiposo pueden mencionarse el epiplón mayor, el mesenterio y el espacio retroperitoneal, en donde suele ser abundante alrededor de los riñones. También se lo encuentra en la médula ósea y entre otros tejidos para rellenar espacios. En las palmas de las manos y en las plantas de los pies, por debajo del pericardio visceral (que tapiza la superficie del corazón) y en las cavidades orbitarias alrededor de los globos oculares el tejido adiposo tiene una función estructural de almohadilla protectora. Conserva esta función estructural incluso durante la ingesta calórica reducida; cuando los adipocitos de otros sitios pierden sus lípidos, este tejido adiposo estructural no disminuye.

El tejido adiposo unilocular produce varias hormonas, factores de crecimiento y citocinas

Los adipocitos sintetizan y secretan activamente hormonas, factores de crecimiento y citocinas. La ***leptina*** (gr. *leptos*, delgado), una hormona peptídica de 16 kDa que interviene en la regulación de la homeostasis energética, es un producto exclusivo de los adipocitos. Esta hormona inhibe la ingesta de alimentos y la disminución del peso corporal a la vez que estimula el ritmo metabólico. Por ende, la leptina cumple los criterios de un ***factor de saciedad circulante*** que controla la ingesta de alimentos cuando el depósito de energía del organismo es suficiente. La leptina también participa en un mecanismo de señalización endocrino que informa sobre el estado energético del tejido adiposo a los centros que regulan la captación de nutrientes. Actúa sobre el sistema nervioso central al fijarse a receptores específicos ubicados principalmente en el hipotálamo. Además, la leptina informa sobre el estado de "reserva de combustible" en los adipocitos de los sitios de almacenamiento de lípidos a otros tejidos metabólicamente activos (p. ej., desde el tejido adiposo al muscular de un sitio diferente).

Además de la leptina el tejido adiposo secreta ***angiotensinógeno*** (AGE), ***adiponectina*** y ***resistina*** y produce ***hormonas esteroides*** (***testosterona***, ***estrógenos*** y ***glucocorticoides***). El AGE se sintetiza en otros tejidos, incluido el tejido hepático; el aumento de la producción de este péptido hormonal contribuye a la hipertensión (tensión arterial elevada), que es una complicación frecuente de la obesidad. Las hormonas sexuales y los glucocorticoides no se sintetizan de novo, sino que surgen de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipocitos. Por lo tanto, estas enzimas pueden influir sobre el perfil de esteroides sexuales de las personas obesas. En la obesidad el aumento de la secreción de ***factores de crecimiento*** (***factor de necrosis tumoral*** α [TNF-α], ***factor de crecimiento transformante*** β [TGF-β] y ***factor de crecimiento símil insulina I*** [IGF-I]) y ***citocinas*** (***interleucina 6*** y ***prostaglandinas***) estaría vinculado con alteraciones metabólicas y la aparición de diabetes. En el *cuadro 9.1* se reseñan las moléculas producidas por los adipocitos y sus funciones.

Diferenciación de los adipocitos

Los adipocitos tienen su origen en células madre mesenquimáticas indiferenciadas

Los primeros histólogos no se decidían acerca de si el tejido adiposo era un tejido específico, distinto del tejido conjuntivo, o si simplemente era tejido conjuntivo ordinario en el cual los fibroblastos almacenaban inclusiones de lípidos. La opinión actual es que los adipocitos constituyen un tipo celular específico derivado de las células madre mesenquimáticas indiferenciadas que están en la adventicia de las vénulas pequeñas (*fig. 9.1*). Los datos actuales indican que un factor de transcripción llamado ***receptor gamma activado por proliferante peroxisómico*** (***PPAR***γ = peroxisome proliferator-activated receptor gamma) desempeña un papel decisivo en la diferenciación de los adipocitos y en la iniciación del metabolismo de los lípidos. Induce la maduración de los ***lipoblastos iniciales*** o ***preadipocitos***

CUADRO 9.1 Reseña de las moléculas sintetizadas y secretadas por el tejido adiposo y sus funciones

Molécula	Función o efecto principal
Leptina	Regula el apetito y el consumo energético del organismo; envía señales al encéfalo acerca de los depósitos grasos del cuerpo; aumenta la formación de vasos nuevos (angiogénesis); participa en el control de la tensión arterial porque regula el tono vascular; es un inhibidor potente de la osificación.
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	Interfiere sobre el mecanismo de señalización del receptor de insulina y es una causa probable del desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad.
Interleucina 6 (IL-6)	Interacciona con células del sistema inmunitario y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos; disminuye la actividad del tejido adiposo en el cáncer y otros trastornos que llevan a la caquexia (emaciación).
Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)	Inhibe el sistema fibrinolítico; las concentraciones altas se asocian con un aumento de la formación de coágulos.
Angiotensinógeno (AGE)	Regula la tensión arterial y la concentración sérica de electrólitos; la acción de la renina lo convierte en angiotensina I.
Adipsina	Serina proteinasa que regula el metabolismo del tejido adiposo porque facilita el almacenamiento de los ácidos grasos y estimula la síntesis de triacilgliceroles.
Adiponectina, proteína adipocítica relacionada con el complemento (ACRP30)	Estimulan la oxidación de los ácidos grasos, disminuyen los triacilgliceroles plasmáticos y aumentan la sensibilidad de las células a la insulina. Desempeñan un papel en la patogenia de la hiperlipidemia combinada familiar y se correlacionan con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.
Proteína estimulante de la acilación (ASP)	Influye sobre el ritmo de síntesis de triacilgliceroles en el tejido adiposo.
Adipofilina	Sirve como un marcador específico de la acumulación de lípidos en las células.
Prostaglandinas I_2 y $F_{2\alpha}$ (PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$)	Contribuyen a regular la inflamación, la coagulación de la sangre, la ovulación, la menstruación y la secreción de ácido.
Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	Regula una amplia variedad de respuestas biológicas, a saber, proliferación, diferenciación, apoptosis y desarrollo.
Factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I)	Estimula la proliferación de una gran variedad de células y media muchos de los efectos de la hormona del crecimiento.
Resistina	Vincula la obesidad con la diabetes de tipo 2.

(Modificado de Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:E827-E847.)

hasta su conversión en células adiposas o adipocitos. La mayoría de los genes diana del PPARγ en el tejido adiposo ejercen un efecto sobre los mecanismos lipogénicos e inician el almacenamiento de triacilgliceroles.

El tejido adiposo unilocular comienza a formarse a mitad de la vida intrauterina

Los lipoblastos que en un principio se desarrollan en el feto a lo largo de los vasos sanguíneos de pequeño calibre no poseen lípidos. Aun así, estas células ya están predestinadas (comprometidas) a convertirse en adipocitos en esta etapa tan precoz mediante la expresión del factor de transcripción PPARγ. A veces los conjuntos de estas células reciben el nombre de *órganos adiposos primitivos.* Estos se caracterizan por la presencia de lipoblastos iniciales y capilares que proliferan activamente. La acumulación de lípidos en los lipoblastos produce la morfología típica de los adipocitos.

Los lipoblastos iniciales parecen fibroblastos pero adquieren inclusiones lipídicas pequeñas y una lámina externa delgada

Los estudios realizados con el microscópico electrónico de transmisión (MET) permitieron comprobar que los lipoblastos iniciales tienen una configuración alargada, prolongaciones citoplasmáticas múltiples y abundancia de membranas de retículo endoplasmático y de aparato de Golgi. Cuando se inicia la diferenciación lipoblástica aumenta la cantidad de vesículas y disminuye el retículo endoplasmático rugoso (RER). En un polo del citoplasma aparecen inclusiones lipídicas pequeñas. También aparecen vesículas pinocíticas y una lámina externa. La presencia de una lámina externa es una característica que distingue adicionalmente los adipocitos de las células fijas del tejido conjuntivo.

Los lipoblastos intermedios se tornan ovoides cuando la acumulación de lípidos cambia las dimensiones celulares

A medida que continúa el desarrollo, las células adoptan una configuración ovalada. El aspecto más característico en esta etapa es la gran concentración de vesículas y pequeñas gotitas de lípido alrededor del núcleo que se extienden hacia ambos polos de la célula. En la periferia de las inclusiones lipídicas aparecen partículas de glucógeno y se tornan más obvias las vesí-

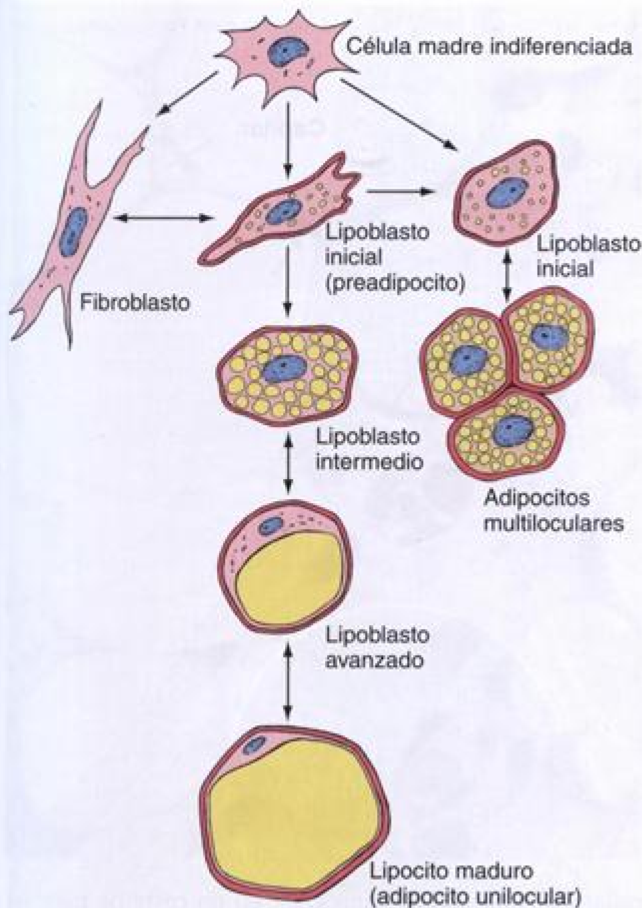


FIGURA 9.1. Diagrama del desarrollo de las células del tejido adiposo. Como todas las células del tejido conjuntivo, los adipocitos derivan de células madre mesenquimáticas indiferenciadas. Mediante la expresión de PPARγ quedan predestinadas a convertirse en lipoblastos (preadipocitos). Los lipoblastos producen una lámina (basal) externa y comienzan a acumular muchas gotitas de lípidos en su citoplasma. En el tejido adiposo unilocular estas gotitas confluyen para formar una única inclusión lipídica grande que por último ocupa casi toda la célula madura y comprime el núcleo y el citoplasma con sus orgánulos contra la membrana plasmática en la periferia celular. En el tejido adiposo multilocular las gotitas lipídicas individuales permanecen separadas. (Modificada de Henrikson RC, Kaye GI, Mazurkiewicz JE. NMS Histology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.)

culas pinocíticas y la lámina basal (o externa). Estas células se denominan ***lipoblastos intermedios.***

El adipocito maduro se caracteriza por tener una sola inclusión lipídica muy grande rodeada por un delgado reborde de citoplasma

En la etapa final de la diferenciación las células aumentan de tamaño y se tornan más esferoidales. Las inclusiones lipídicas pequeñas confluyen para formar gotitas de grasa más grandes que ocupan la porción central del citoplasma. El retículo endoplasmático liso (REL) es abundante mientras que el RER es menos prominente. Estas células se denominan ***lipoblastos avanzados***. Con el tiempo la masa de lípidos comprime el núcleo y lo desplaza hacia una posición excéntrica, lo cual produce el aspecto en *anillo de sello* que se ve en los preparados teñidos con hematoxilina y eosina (H-E). Estas células reciben el nombre de ***lipocitos maduros*** o ***adipocitos***.

Estructura de los adipocitos y del tejido adiposo

Los adipocitos uniloculares son células grandes, a veces con un diámetro de 100 μm o más

Los adipocitos son esferoidales cuando están aislados, pero adoptan una forma ovalada o poliédrica al agruparse en el tejido adiposo. El gran tamaño de estas células es consecuencia de la acumulación de lípidos, que además aplana el núcleo y lo desplaza hacia un lado; el citoplasma queda como un borde estrecho alrededor del lípido central. En los preparados histológicos de rutina las grasas se han disuelto por acción de solventes orgánicos como el xileno y por consiguiente el aspecto del tejido adiposo es el de una malla delicada con diseños poligonales (*fig. 9.2*). La fina hebra de la malla que separa los adipocitos contiguos corresponde al citoplasma de ambas células y a una pequeña cantidad de matriz extracelular. No obstante, esta hebra suele ser tan delgada que sus componentes no se pueden discernir con el microscopio óptico.

El tejido adiposo posee una irrigación muy abundante y los capilares se pueden ver bien, por ejemplo, en el punto de la malla donde se encuentran varios adipocitos contiguos. Las impregnaciones argénticas permiten comprobar que los adipocitos están rodeados por fibras reticulares (colágeno de tipo III) que son secretadas por ellos. Otras técnicas especiales confirman que en el tejido adiposo hay fibras nerviosas amielínicas y gran cantidad de mastocitos.

La inclusión lipídica del adipocito no está rodeada por membrana

La microscopia electrónica de transmisión demuestra que la interfaz entre la grasa contenida y el citoplasma circundante del adipocito está compuesta por una capa de lípidos condensados de 5 nm de espesor, reforzada por filamentos de vimentina paralelos con un diámetro de 5 a 10 nm. Esta capa separa el contenido hidrófobo de la inclusión lipídica de la matriz citoplasmática hidrófila.

El citoplasma perinuclear del adipocito contiene un aparato de Golgi pequeño, ribosomas libres, cisternas de RER cortas, microfilamentos y filamentos intermedios. En el fino reborde de citoplasma que rodea la

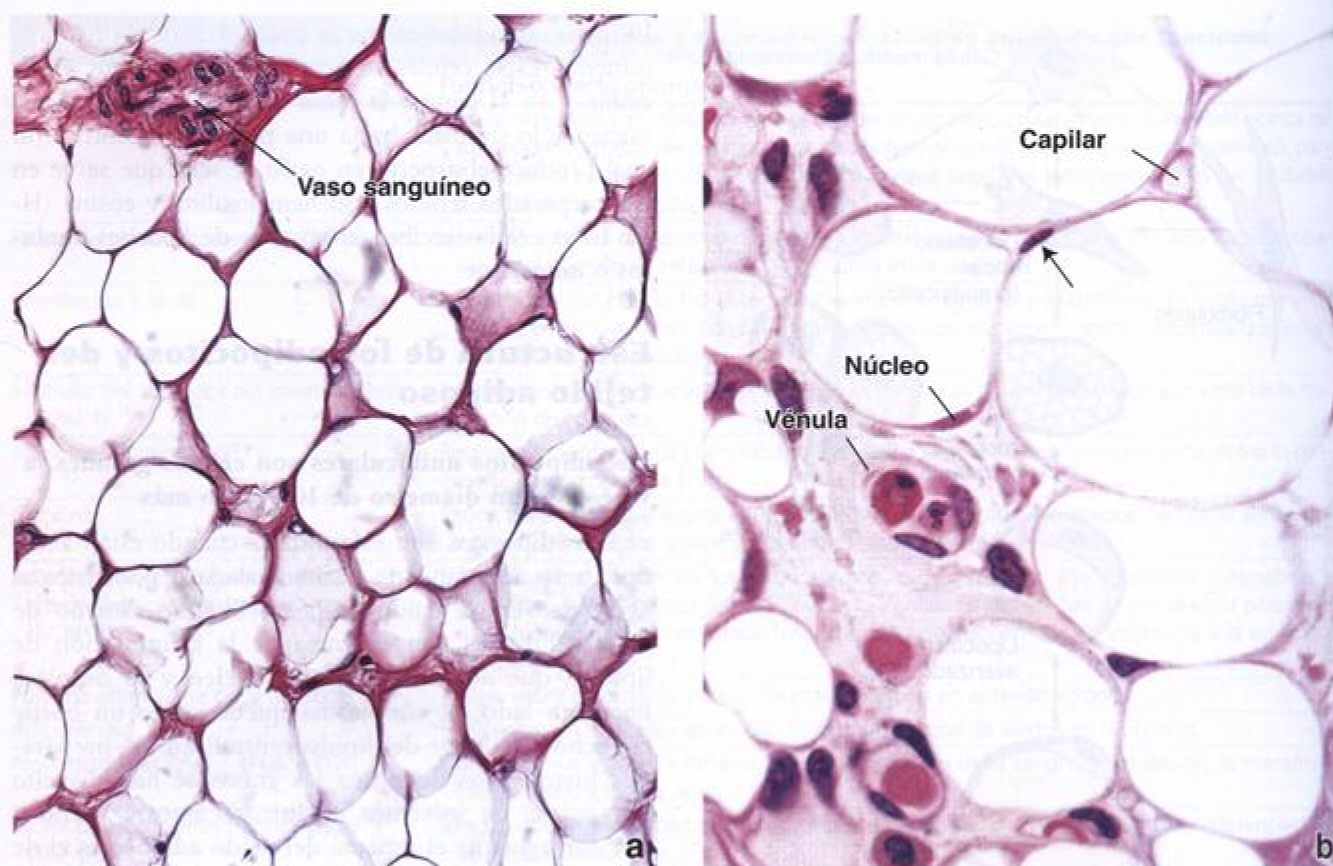


FIGURA 9.2. Tejido adiposo unilocular. a. Microfotografía del tejido adiposo unilocular en un corte de parafina teñido con H-E que muestra su característico aspecto reticulado o de malla. Cada uno de los espacios vacíos contenía una sola gotita de lípido antes de que se disolviera durante la preparación de la muestra. Lo que aparece teñido por la eosina es el resto del citoplasma de los adipocitos y el tejido conjuntivo interpuesto entre las células. 320 ×. **b.** Microfotografía con gran aumento de una muestra de tejido adiposo unilocular fijada en glutaraldehído e incluida en plástico. En algunos sitios se ve el citoplasma de los adipocitos individuales y parte del núcleo de uno de ellos ha quedado en el plano del corte. Un segundo núcleo (*flecha*), que aparece en relación estrecha con una de las células adiposas, en realidad puede pertenecer a un fibroblasto; es difícil estar seguro. Por el gran tamaño de los adipocitos no es común ver el núcleo en una célula dada. En esta microfotografía también se señalan un capilar y una vénula. 950 ×.

inclusión lipídica central también hay mitocondrias alargadas y muchas siluetas de REL (*fig. 9.3*).

Regulación del tejido adiposo

La cantidad de tejido adiposo de una persona está determinada por dos sistemas fisiológicos: uno asociado con la regulación del peso en el corto plazo y el otro asociado con la regulación del peso en el largo plazo

La cantidad de tejido adiposo de una persona está regulada por dos sistemas fisiológicos. El primer sistema, que se asocia con la ***regulación del peso en el corto plazo***, controla el apetito y el metabolismo en forma cotidiana. Hace poco se han vinculado con este sistema dos hormonas peptídicas sintetizadas en el tubo digestivo, conocidas como ***ghrelina*** (un estimulante del apetito) y ***péptido YY*** (un supresor del apetito). El segundo sistema, que se asocia con la ***regulación del peso en el largo plazo***, controla el apetito y el metabolismo en forma continua (durante meses o años). Dos hormonas principales, la leptina y la insulina, ejercen su efecto sobre este sistema junto con otras hormonas, entre las que figuran las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y las hormonas hipofisarias.

La ghrelina y el péptido YY controlan el apetito como parte del sistema de regulación del peso corporal en el corto plazo

El potente estimulante del apetito llamado ***ghrelina***, descubierto no hace mucho, es un polipéptido pequeño, de 28 aminoácidos, producido por las células epiteliales gástricas. Además de su función estimulante del apetito la ghrelina actúa sobre el lóbulo anterior de la hipófisis para que esta libere hormona del crecimiento. En los seres humanos la ghrelina actúa a través de receptores ubicados en el hipotálamo para aumentar la

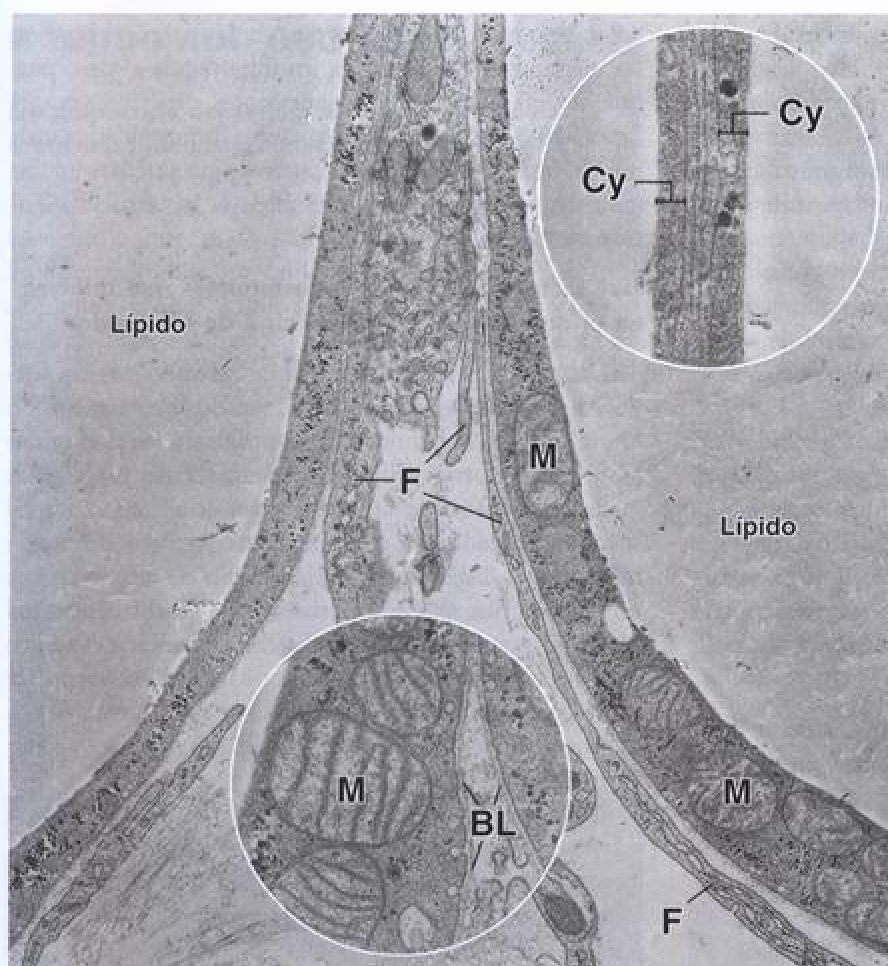


FIGURA 9.3. Microfotografía electrónica en la que se ven partes de dos adipocitos contiguos. En el citoplasma de los adipocitos hay mitocondrias (*M*) y glucógeno (este último aparece en la forma de partículas muy electrondensas). 15 000 ×. **Detalle superior.** Citoplasma (*Cy*) adelgazado de dos adipocitos contiguos. Las células están separadas por un espacio estrecho que contiene la lámina (basal) externa y una delgadísima prolongación de un fibroblasto. 65 000 ×. **Detalle inferior.** La lámina (basal) externa (*BL*) de los adipocitos aparece como una capa individual bien definida que separa las células en forma adecuada. *F*, prolongaciones fibroblásticas. 30 000 ×.

Recuadro 9.1 Correlación clínica: obesidad

En los Estados Unidos la obesidad es epidémica. Según los cálculos actuales de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health o NIH) alrededor de los dos tercios de los estadounidenses son considerados obesos. Se dice que una persona es obesa cuando el porcentaje de grasa corporal supera el promedio del porcentaje normal para la edad y el sexo. La prevalencia de la obesidad ha aumentado en la última década de 12 a 18%. Los aumentos se comprueban en ambos sexos y en todos los niveles socioeconómicos; el aumento mayor se detecta en el grupo etario de 18 a 29 años.

El ***índice de masa corporal*** (***BMI*** = *body mass index*), expresado como peso/altura^2, tiene una correlación estrecha con la cantidad total de grasa corporal y se usa frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Un BMI de alrededor de 25 kg/m^2 se considera normal. Un BMI superior a 27 kg/m^2, que se correlaciona con un exceso de peso corporal de alrededor del 20%, se considera un riesgo para la salud.

La obesidad se asocia con un riesgo elevado de mortalidad y con muchas enfermedades, entre ellas hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. Es un trastorno crónico que surge como consecuencia de una interacción entre la constitución genética de una persona y su ambiente. Los genes de la obesidad codifican los componentes moleculares de los sistemas de regulación del peso en el corto y el largo plazo, que incluyen la leptina, la ghrelina y otros factores reguladores del equilibrio energético. Además, varios de estos factores modulan el metabolismo de la glucosa por el tejido adiposo y contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina que se asocia con la diabetes de tipo 2. La investigación exhaustiva centrada en las proteínas derivadas de los adipocitos podrá aportar fármacos futuros que reduzcan la obesidad y superen la resistencia a la insulina.

sensación de hambre. Por lo tanto, se considera que es un factor "iniciador de la alimentación". Una mutación genética en el cromosoma 15 causa el ***síndrome de Prader-Willi***, en el cual una producción excesiva de ghrelina conduce al desarrollo de obesidad mórbida. En los enfermos con este síndrome la alimentación compulsiva y la obsesión por los alimentos aparece a una edad muy temprana. Su deseo de comer es fisiológico y abrumador y resulta muy difícil de controlar. Si no se los trata estos pacientes con frecuencia mueren antes de los 30 años por complicaciones atribuibles a la obesidad.

Otra hormona gastrointestinal llamada ***péptido YY*** (***PYY***) es producida por el intestino delgado y cumple una función importante en la promoción y el mantenimiento de la pérdida de peso porque induce una sensación de saciedad mayor poco después de una comida. También actúa a través de receptores hipotalámicos y disminuye la ingesta alimentaria porque induce la saciedad y el deseo de dejar de comer.

Dos hormonas, la leptina y la insulina, tienen a su cargo la regulación del peso corporal en el largo plazo

El descubrimiento del gen de la leptina (*ob*), que codifica un mRNA adiposoespecífico para leptina, ha aportado algunos datos sobre el mecanismo de la homeostasis energética. En modelos de animales de experimentación la adición de leptina recombinante a ratones *ob/ob* con deficiencia de leptina y obesidad determinó una reducción de la ingesta de alimento y una pérdida de alrededor del 30% del peso corporal total después de dos semanas de tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en los ratones mutantes, en la mayoría de las personas obesas existen concentraciones elevadas de mRNA de leptina en el tejido adiposo así como una concentración sérica alta de leptina. Esto se comprobó en todos los tipos de obesidad, no importa si las causas eran factores genéticos, lesiones hipotalámicas o un aumento de la eficiencia de la utilización de los alimentos. Por razones desconocidas los adipocitos de estas personas obesas son resistentes a la acción de la leptina y la administración de esta hormona no reduce la cantidad del tejido adiposo. En cambio, en estudios de sujetos cuyo peso había disminuido y de pacientes afectados por ***anorexia nerviosa*** se comprobó que la concentración de mRNA de leptina en su tejido adiposo y la concentración sérica de leptina estaban significativamente reducidas. De acuerdo con varios datos clínicos recientes es muy probable que la leptina proteja al organismo de la pérdida de peso en los períodos de privación de alimento.

La ***insulina***, la hormona pancreática que regula la glucemia (concentración de glucosa en la sangre), también participa en la regulación del metabolismo del tejido adiposo. Estimula la conversión de glucosa por el adipocito en los triacilgliceroles de la inclusión lipídica. Lo mismo que la leptina, la insulina regula el peso porque actúa sobre centros nerviosos superiores en el hipotálamo. El diseño de fármacos antiobesidad actualmente está centrado en sustancias que puedan inhibir los mecanismos de señalización de la insulina y la leptina en el hipotálamo.

Hay factores nerviosos y hormonales que influyen en el depósito y la movilización de los lípidos

Una de las principales funciones metabólicas del tejido adiposo consiste en la captación de ácidos grasos de la sangre y su conversión en triacilgliceroles dentro del adipocito. Los triacilgliceroles se almacenan luego en la inclusión lipídica de la célula. Cuando el tejido adiposo es estimulado por mecanismos nerviosos u hormonales los triacilgliceroles se desdoblan en glicerol y ácidos grasos, un proceso denominado ***movilización***. Los ácidos grasos atraviesan la membrana celular del adipocito para introducirse en un capilar. Allí se unen a la proteína transportadora albúmina y son transportados a otras células que utilizan los ácidos grasos como "combustible".

La ***movilización nerviosa*** tiene particular importancia durante los períodos de ayuno y de exposición a frío intenso. Durante las primeras etapas de la inanición experimental en roedores las células de una almohadilla adiposa desnervada continúan acumulando grasas mientras que los adipocitos de la almohadilla contralateral intacta movilizan los lípidos. En la actualidad se sabe que la noradrenalina (liberada por los axones de las neuronas del sistema nervioso simpático) inicia una serie de pasos metabólicos que conducen a la activación de la lipasa. Esta enzima desdobla los triacilgliceroles, que constituyen más del 90% de los lípidos en las inclusiones de los adipocitos. La actividad enzimática es uno de los primeros pasos en la movilización de los lípidos.

La ***movilización hormonal*** comprende un sistema complejo de hormonas y enzimas que controla la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos. Este sistema incluye la insulina, las hormonas tiroideas y los esteroides suprarrenales. La ***insulina*** es una hormona importante que promueve la síntesis lipídica porque estimula la síntesis de las enzimas de la lipogénesis (ácido graso sintasa, acetil-CoA carboxilasa) y suprime la degradación de los lípidos porque inhibe la acción de la lipasa sensible a hormonas y así bloquea la liberación de ácidos grasos. El ***glucagón*** (otra hormona pancreática) y la ***hormona del crecimiento*** (de la glándula hipófisis) aumentan la utilización de los lípidos (lipólisis). Además, las concentraciones elevadas del ***factor de necrosis tumoral*** α (TNF-α) han sido señaladas como factor causal en el desarrollo de la resistencia a la insulina asociada con la obesidad y la diabetes.

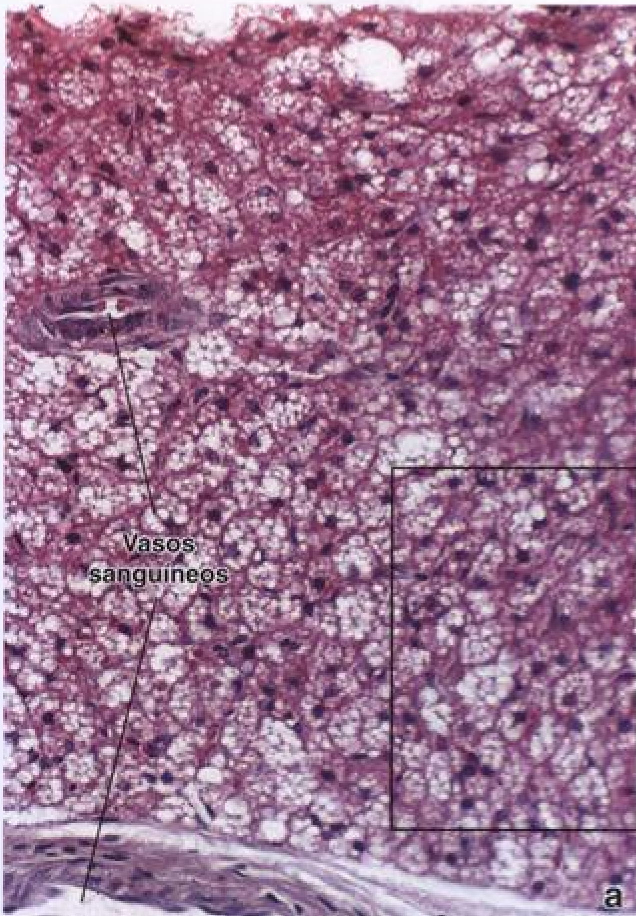
■ TEJIDO ADIPOSO MULTILOCULAR

Los adipocitos del tejido adiposo multilocular contienen muchas gotitas de lípidos

Las células del tejido adiposo multilocular, también conocido como "grasa parda", son más pequeñas que las del tejido adiposo unilocular. El núcleo del adipocito multilocular maduro típicamente es excéntrico pero no está aplanado como el núcleo del adipocito unilocular. Los adipocitos multiloculares derivan de células madre mesenquimáticas indiferenciadas. En contraste con los adipocitos uniloculares, la diferenciación y la proliferación de los lipoblastos multiloculares iniciales está bajo el control directo de la noradrenalina (norepinefrina). Esta catecolamina regula en forma directa la expresión del gen *UCP1*, que codifica una proteína mitocondrial específica llamada ***proteína desacoplante*** (***UCP-1***), exclusiva de los adipocitos multiloculares. La noradrenalina también protege a los adipocitos multiloculares porque inhibe la apoptosis.

En los preparados de rutina teñidos con H-E el citoplasma de los adipocitos multiloculares parece contener exclusivamente vacuolas vacías porque los lípidos se disolvieron y desaparecieron durante la preparación de la muestra (*fig. 9.4*). Estos adipocitos que han perdido sus grasas almacenadas se parecen más a células epiteliales que a células del tejido conjuntivo. El adipocito multilocular posee muchas mitocondrias, un aparato de Golgi pequeño y una cantidad escasa de RER y REL. Las mitocondrias contienen una gran cantidad de citocromo oxidasa, que le imparte el color pardo a las células.

El tejido adiposo multilocular está subdividido en lobulillos por tabiques de tejido conjuntivo, pero la estroma conjuntiva entre las células de un mismo lobulillo es escasa. El tejido tiene una red de capilares extensa que realza su color y entre los adipocitos son abundantes las fibras nerviosas amielínicas.



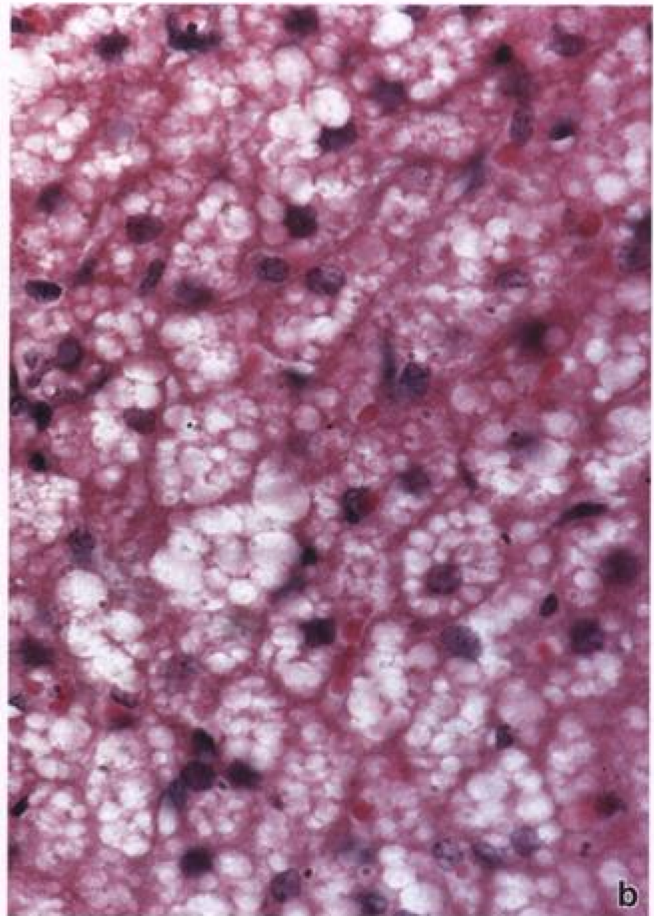


FIGURA 9.4. Tejido adiposo multilocular. a. Microfotografía del tejido adiposo multilocular ("grasa parda") de un neonato en un corte de parafina teñido con H-E. Las células contienen gotitas de lípidos de tamaños diversos. Obsérvese que hay vasos sanguíneos de gran calibre en el tejido. 150 ×. **b.** En esta microfotografía con más aumento se ven los adipocitos multiloculares provistos de núcleos redondeados y a menudo centrales. En su mayoría las células son poliédricas, están muy juntas y contienen gotitas de lípidos abundantes. En algunas células las inclusiones lipídicas grandes desplazan el núcleo hacia la periferia. Los adipocitos multiloculares están rodeados por una red de fibras colágenas y capilares. 320 ×.

El metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo multilocular genera calor

La actividad metabólica del tejido adiposo multilocular está determinada por la noradrenalina, que estimula la termogénesis. También regula las células que se diferencian en adipocitos multiloculares.

Los animales que hibernan poseen una gran cantidad de tejido adiposo multilocular. Este tejido les sirve como fuente disponible de lípidos. Al oxidarse produce calor para aumentar la temperatura de la sangre que circula a través de esta grasa parda en la primavera, cuando llega el momento de despertar. Este tipo de generación de calor se conoce como ***termogénesis atremulenta***.

El tejido adiposo multilocular también está presente en los animales que no hibernan y en ese caso también sirve como fuente de calor. En los neonatos humanos el tejido adiposo multilocular es muy abundante y ayuda a proteger al niño de la gran pérdida de calor resultante de la relación desfavorable entre su superficie extensa y su masa reducida. La cantidad disminuye gradualmente conforme el cuerpo crece, pero su distribución

Recuadro 9.2 Correlación clínica: tumores del tejido adiposo

El estudio de las numerosas variedades de tumores adiposos benignos y malignos aporta conocimientos adicionales sobre la secuencia que sigue la diferenciación del tejido adiposo descrita antes y al mismo tiempo la confirma. Los tumores del tejido adiposo se clasifican por la morfología de la célula predominante en el tumor (*fig. 9.5*). Como sucede con los tumores epiteliales y los tumores de origen fibroblástico, la gran variedad de tumores del tejido adiposo refleja el patrón normal de diferenciación de ese tejido. Esto significa que se pueden describir tipos bien definidos de tumores cuyo componente primario consiste en células que se parecen a las de una etapa dada en la diferenciación del tejido adiposo normal. El tumor benigno más común del tejido adiposo es el ***lipoma***, que es más frecuente que todos los demás tumores de los tejidos blandos combinados. Los lipomas suelen hallarse en el tejido subcutáneo de sujetos de edad mediana y ancianos. Se caracterizan por masas de adipocitos maduros bien definidas, blandas e indoloras que suelen encontrarse en el tejido subcutáneo del dorso, en el tórax y en los segmentos proximales de las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento de los lipomas habitualmente consiste en una extirpación quirúrgica simple. Los tumores malignos del tejido adiposo, llamados ***liposarcomas***, son raros. Estos tumores típicamente se detectan en personas de edad avanzada y aparecen sobre todo en el tejido adiposo profundo de las extremidades inferiores, el abdomen y la región del hombro. Como se ve en la figura 9.5, los liposarcomas pueden contener tanto adipocitos maduros bien diferenciados como células indiferenciadas iniciales. Los tumores que poseen más células en etapas de diferenciación más tempranas son más agresivos y generan metástasis con más frecuencia.

Aunque la figura 9.5 se relaciona principalmente con los tumores del tejido adiposo unilocular, también se producen tumores del tejido adiposo multilocular. No sorprende que estos tumores reciban el nombre de ***hibernomas***. Son tumores blandos, benignos, de crecimiento lento y poco frecuentes del tejido adiposo multilocular que aparecen sobre todo en las regiones periescapulares. La mayoría de los hibernomas contienen una mezcla de tejido adiposo unilocular y multilocular; los hibernomas puros son muy raros.

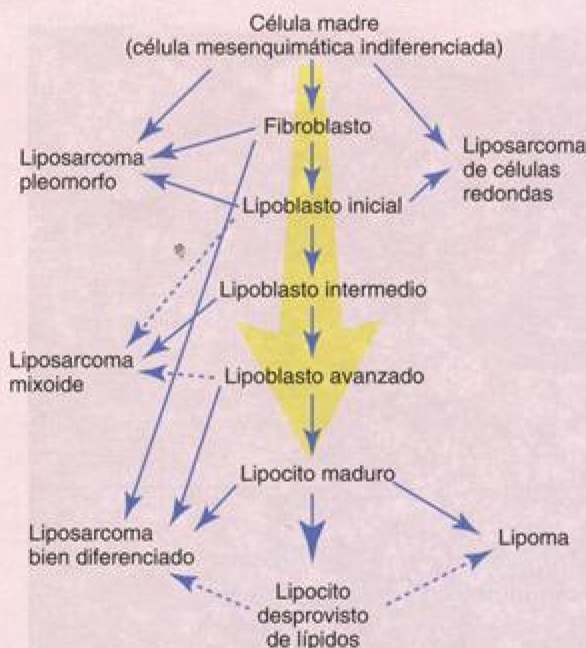


FIGURA 9.5. Diferenciación de los adipocitos normales en relación con el desarrollo de los tumores del tejido adiposo. Diagrama que reseña las relaciones entre la diferenciación de los adipocitos normales (*columna central*) y varios tipos de tumores del tejido adiposo (*a derecha e izquierda*). Cada tipo de tumor del tejido adiposo posee un tipo celular predominante que se parece al de alguna de las etapas de la diferenciación de los adipocitos normales. Las *flechas continuas* indican el tipo celular más frecuente en cada clase de tumor. Las *flechas discontinuas* indican el tipo celular menos frecuente en ese tumor. (Modificada con autorización de McGraw-Hill Companies. De Fu YS, Parker FG, Kaye GI, Lattes R. Ultrastructure of benign and malignant adipose tissue tumors. Pathol Annu 1980; 15(Part 1):67-89.)

es amplia durante la primera década de la vida. Luego desaparece de casi todas partes excepto de alrededor de los riñones, las glándulas suprarrenales y la aorta y de regiones del cuello y del mediastino. Como en el tejido adiposo unilocular, el sistema nervioso simpático estimula a los adipocitos multiloculares para que se movilicen los lípidos y se genere calor.

La actividad termogénica del tejido adiposo multilocular está regulada por una proteína desacoplante exclusiva que hay en sus mitocondrias

Las mitocondrias que hay en el citoplasma de las células del tejido adiposo multilocular contienen UCP-1, que desacopla la oxidación de los ácidos grasos de la producción de ATP. En el nivel molecular la UCP-1 facilita el transporte de protones a través de la membrana mitocondrial interna. La salida de los protones del espacio intermembrana disipa el gradiente protónico mitocondrial y así desacopla la respiración de la síntesis de ATP. La energía producida por las mitocondrias se usa entonces como calor. En animales de experimentación se ha comprobado que la actividad de la UCP-1 aumenta durante la exposición al frío.

10 Tejido sanguíneo

GENERALIDADES DE LA SANGRE

La sangre es un tejido conjuntivo líquido que circula a través del aparato cardiovascular

Al igual que los demás tejidos conjuntivos, la *sangre* (tejido sanguíneo) está formada por células y un componente extracelular cuyo volumen supera el de las células. El volumen total de sangre en un adulto normal es de alrededor de 6 litros, lo cual equivale al 7 a 8% del peso corporal total. La sangre es impulsada a través del aparato cardiovascular por la acción de bomba del corazón para que llegue a todos los tejidos del organismo. Entre sus muchas funciones se pueden mencionar las siguientes:

- Transporte de sustancias nutritivas y oxígeno hacia las células en forma directa o indirecta.
- Transporte de desechos y dióxido de carbono desde las células.
- Distribución de hormonas y otras sustancias reguladoras en las células y los tejidos.

- Mantenimiento de la homeostasis por actuar como amortiguador (buffer) y participar en la coagulación y la termorregulación.
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmunitario que protegen al organismo de los agentes patógenos, las proteínas extrañas y las células transformadas (es decir, las células del cáncer).

La sangre está compuesta por células y sus derivados y un líquido con proteínas abundantes llamado plasma

Las ***células sanguíneas*** y sus derivados incluyen:

- ***Eritrocitos***, también conocidos como *hematíes* o *glóbulos rojos*.
- ***Leucocitos***, también llamados *glóbulos blancos*.
- ***Trombocitos***, también conocidos como *plaquetas*.

El ***plasma*** es el material extracelular líquido que le imparte a la sangre su fluidez. El volumen relativo de células y plasma es de alrededor de 45% y 55%, respectivamente. El volumen de los eritrocitos compactados en una muestra de sangre recibe el nombre de ***hematócrito***. Este se obtiene mediante la centrifugación de una muestra de sangre a la que se le ha añadido un anticoagulante y la ulterior medición del porcentaje del volumen del tubo de la centrifugadora que está ocupado por los eritrocitos en comparación con el volumen sanguíneo total. Los valores normales oscilan entre 39 y 50 en los varones y entre 35 y 45 en las mujeres; en consecuencia, del 39 al 50% o del 35 al 45% del volumen sanguíneo, según se trate de un varón o de una mujer, corresponde a los eritrocitos. Los valores bajos de hematócrito con frecuencia reflejan una reducción de la cantidad de eritrocitos circulantes (***anemia***) y pueden indicar una pérdida de sangre importante causada por una hemorragia interna o externa.

Los leucocitos y las plaquetas constituyen sólo el 1% del volumen sanguíneo. En una muestra de sangre que se ha centrifugado la fracción celular (la parte de la muestra que contiene las células) está formada principalmente por eritrocitos compactados (>99%). Los leucocitos y las plaquetas están contenidos en una capa muy delgada en la parte superior de la fracción celular llamada ***cubierta tromboleucocítica*** (en inglés, *buffy coat*). Como se indica en el *cuadro 10.1*, hay casi 1 000 veces más eritrocitos (~5×10^{12}/L de sangre) que leucocitos (~7×10^{9}/L de sangre).

■ PLASMA

Aunque las células de la sangre son los objetos de más interés en la histología, también conviene formular un breve comentario sobre el plasma, cuya composición se reseña en el *cuadro 10.2*. Más del 90% del peso del plasma corresponde al agua que sirve como solvente para una gran variedad de ***solutos***, entre ellos proteínas, gases disueltos, electrólitos, sustancias nutritivas, moléculas reguladoras y material de desecho. Los solutos del plasma contribuyen a mantener la ***homeostasis***, un estado de equilibrio que proporciona una osmolaridad y un pH óptimos para el metabolismo celular.

Las proteínas plasmáticas son principalmente albúmina, globulinas y fibrinógeno

La ***albúmina*** es el principal componente proteico del plasma y equivale a más o menos la mitad de las proteínas plasmáticas totales. Es la proteína plasmática más pequeña (alrededor de 70 kDa) y se sintetiza en el hígado. La albúmina es responsable de ejercer el gradiente de concentración entre la sangre y el líquido hístico extracelular. Esta importante presión osmótica sobre la pared de los vasos sanguíneos, llamada ***presión coloidosmótica***, mantiene la proporción correcta del volumen sanguíneo con respecto al volumen del

CUADRO 10.1 Elementos figurados de la sangre

	Células/litro		
Elementos figurados	Varones	Mujeres	%
Eritrocitos	$4{,}3\text{-}5{,}7 \times 10^{12}$	$3{,}9\text{-}5{,}0 \times 10^{12}$	
Leucocitos	$3{,}5\text{-}10{,}5 \times 10^{9}$	$3{,}5\text{-}10{,}5 \times 10^{9}$	100
Agranulocitos			
Linfocitos	$0{,}9\text{-}2{,}9 \times 10^{9}$	$0{,}9\text{-}2{,}9 \times 10^{9}$	25,7-27,6[a]
Monocitos	$0{,}3\text{-}0{,}9 \times 10^{9}$	$0{,}3\text{-}0{,}9 \times 10^{9}$	8,6[a]
Granulocitos			
Neutrófilos	$1{,}7\text{-}7{,}0 \times 10^{9}$	$1{,}7\text{-}7{,}0 \times 10^{9}$	48,6-66,7[a]
Eosinófilos	$0{,}05\text{-}0{,}5 \times 10^{9}$	$0{,}05\text{-}0{,}5 \times 10^{9}$	1,4-4,8[a]
Basófilos	$0\text{-}0{,}03 \times 10^{9}$	$0\text{-}0{,}03 \times 10^{9}$	0-0,3[a]
Trombocitos (plaquetas)	$150\text{-}450 \times 10^{9}$	$150\text{-}450 \times 10^{9}$	

[a]Porcentaje de leucocitos.

CUADRO 10.2	Composición del plasma sanguíneo
Componente	**%**
Agua	91-92
Proteínas (albúmina, globulinas, fibrinógeno)	7-8
Otros solutos:	1-2
• Electrólitos (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-})	
• Sustancias nitrogenadas no proteicas (urea, ácido úrico, creatina, creatinina, sales de amonio)	
• Sustancias nutritivas (glucosa, lípidos, aminoácidos)	
• Gases sanguíneos (oxígeno, dióxido de carbono, nitrógeno)	
• Sustancias reguladoras (hormonas, enzimas)	

líquido hístico. Si una cantidad significativa de albúmina escapa de los vasos hacia el tejido conjuntivo laxo o se pierde hacia la orina en los riñones, la presión coloidosmótica de la sangre disminuye y se acumula líquido en los tejidos. (Este aumento del líquido en los tejidos, que en clínica recibe el nombre de *edema*, se nota con facilidad como una tumefacción vespertina de las regiones maleolares.) La albúmina también actúa como proteína transportadora porque fija y transporta hormonas (tiroxina), metabolitos (bilirrubina) y fármacos (barbituratos).

Las ***globulinas*** comprenden las ***inmunoglobulinas*** (**γ-globulinas**), que son el mayor componente de la fracción globulínica, y las ***globulinas no inmunes*** (**α-globulinas** y **β-globulinas**). Las inmunoglobulinas son anticuerpos, una clase de moléculas funcionales del sistema inmunitario secretadas por los plasmocitos. (Los anticuerpos se comentan en el capítulo 14, Sistema linfático.)

Las globulinas no inmunes, que son secretadas por el hígado, contribuyen a mantener la presión osmótica dentro del aparato cardiovascular y también sirven como proteínas transportadoras de sustancias diversas como el cobre (transportado por la ceruloplasmina), el hierro (transportado por la transferrina) y la hemoglobina (transportada por la haptoglobina). Entre las globulinas no inmunes también están la fibronectina, las lipoproteínas, los factores de la coagulación y otras moléculas que pueden intercambiarse entre la sangre y el tejido (conjuntivo) extravascular.

El ***fibrinógeno***, la proteína plasmática más grande (340 kDa), se sintetiza en el hígado. En una serie de reacciones en cascada, junto con otros factores de la coagulación, el fibrinógeno se transforma en fibrina (323 kDa). Luego los monómeros de fibrina se polimerizan con rapidez para formar fibras insolubles largas. Estas fibras establecen enlaces cruzados entre sí y forman una red impenetrable en el sitio de la lesión de los vasos sanguíneos, lo que impide la hemorragia adicional.

Aparte de estas proteínas grandes y de las sustancias reguladoras, que son polipéptidos o proteínas pequeñas, casi todos los demás componentes del plasma son lo suficientemente pequeños como para atravesar la pared de los vasos e introducirse en el espacio extracelular del tejido conjuntivo contiguo.

Por lo general las proteínas plasmáticas reaccionan con los fijadores comunes y a menudo quedan retenidas dentro de los vasos sanguíneos en los cortes histológicos. Estas proteínas no adoptan una forma determinada más allá del nivel molecular; en consecuencia, cuando quedan retenidas dentro de los vasos sanguíneos del taco, en los cortes teñidos con H-E aparecen como una sustancia homogénea que se colorea de manera uniforme con la eosina.

El suero es igual al plasma sanguíneo excepto en que está desprovisto de los factores de la coagulación

No es infrecuente que con fines diagnósticos se extraigan muestras de sangre de una vena (venopuntura). Cuando se la saca de la circulación la sangre se coagula de inmediato. Un ***coágulo sanguíneo*** consiste sobre todo en eritrocitos incluidos en una red de fibras finas compuestas por fibrina, un producto de la conversión del fibrinógeno. Para impedir la coagulación, cuando se obtiene la muestra de sangre se le añade un ***anticoagulante*** como el citrato o la heparina. El citrato fija los iones de calcio, que son indispensables para desencadenar la cascada de reacciones de la coagulación; la heparina desactiva los factores de la coagulación en el plasma. El plasma que carece de factores de la coagulación recibe el nombre de ***suero***. Para muchas pruebas bioquímicas de laboratorio puede usarse tanto plasma como suero. El suero se prefiere para varias pruebas específicas porque los anticoagulantes en el plasma pueden interferir sobre los resultados. Sin embargo, las pruebas de coagulación requieren que todos los factores de la coagulación estén conservados; en consecuencia, el suero no sirve para estas pruebas.

El líquido intersticial de los tejidos conjuntivos deriva del plasma sanguíneo

No sorprende que el líquido intersticial tenga una composición electrolítica que delata su origen en el plasma sanguíneo. No obstante, la composición del líquido intersticial en los tejidos no conjuntivos, está sujeta a una modificación considerable por las actividades absortivas y secretoras de los epitelios. Los epitelios crearían microambientes especiales que les permitirían funcionar. Por ejemplo, entre la sangre y el tejido nervioso hay una barrera hematoencefálica. También hay barreras entre la sangre y el tejido parenquimatoso en el testículo, la glándula tímica, el ojo y otros compartimientos epiteliales. Los líquidos, las barreras y sus funciones se comentarán más adelante en los capítulos que se ocupan de estos órganos particulares.

Para el examen de las células de la sangre hay que utilizar técnicas de preparación y tinción especiales

El método que mejor permite examinar los distintos tipos celulares de la sangre periférica es el extendido o frotis sanguíneo. Este método difiere de los preparados histológicos habituales porque la muestra no se incluye en parafina ni se secciona. En lugar de ello, se coloca directamente una gota de sangre en un portaobjetos y se extiende sobre su superficie con la ayuda de otro portaobjetos, cuyo borde corto "arrastra" la gota para lograr una delgada monocapa celular (*fig. 10.1a*). Luego se seca el extendido al aire o a la llama (fijación) y se colorea. Otra diferencia en cuanto a la preparación de frotis sanguíneos es que en lugar de hematoxilina y eosina (H-E) se utilizan mezclas especiales de colorantes para teñir las células de la sangre. El preparado terminado puede examinarse entonces con un cubreobjetos o sin él mediante el uso de objetivos de gran aumento (objetivos de inmersión en aceite) (fig. 10.1b y lámina 16, fig. 1, p. 301).

La tinción de tipo Romanowsky modificada que suele utilizarse para los extendidos de sangre consiste en una mezcla de azul de metileno (colorante básico), azures emparentados (también colorantes básicos) y eosina (colorante ácido). De acuerdo con su aspecto tras haber sido coloreados los leucocitos se subdividen por tradición en granulocitos y agranulocitos. Aunque ambos tipos celulares contengan gránulos, los granulocitos poseen granulaciones específicas obvias en su citoplasma. En general los colorantes básicos tiñen los núcleos, los gránulos de los basófilos y el RNA del citoplasma, mientras que los colorantes ácidos tiñen los eritrocitos y los gránulos de los eosinófilos. Antes se creía que las finas granulaciones de los neutrófilos eran teñidas por un "colorante neutro" que se formaba cuando el azul de metileno y los azures emparentados se combinaban con la eosina. Sin embargo, no se sabe a ciencia cierta cuál es el mecanismo de coloración para los gránulos específicos de los neutrófilos. Algunos de los colorantes básicos (los azures) son metacromáticos y pueden impartir un color rojo violáceo al material que tiñen.

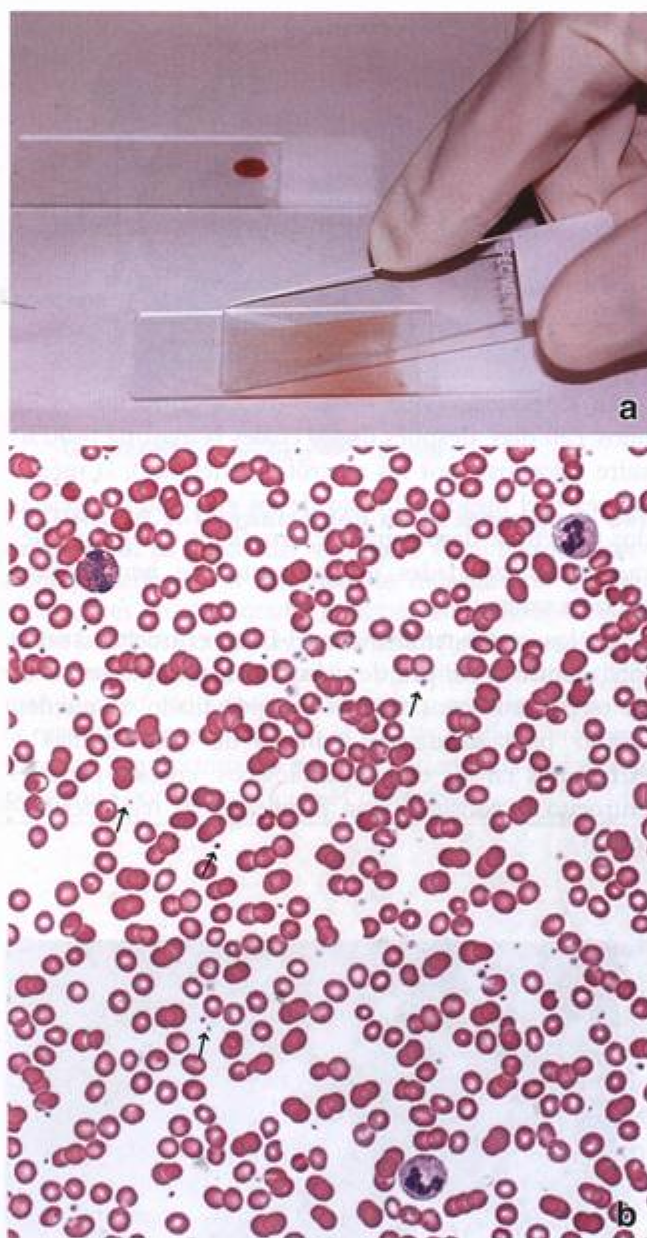
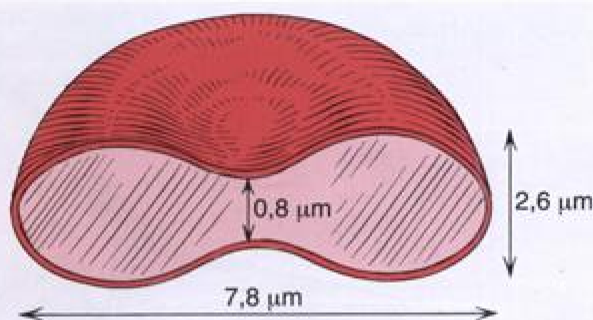


FIGURA 10.1. Extendido de sangre: técnica de preparación y microfotografía panorámica. a. Fotografía que ilustra el método para realizar un extendido (frotis) sanguíneo. Se coloca una gota de sangre directamente sobre un portaobjetos de vidrio y se extiende por la superficie de este con el borde corto de otro portaobjetos. **b.** Microfotografía de un extendido de sangre periférica, coloreado con la técnica de Wright, en la que puede verse que la mayoría de los elementos figurados, que están distribuidos de manera uniforme, corresponden a hematíes, aunque se ven tres leucocitos. Las *flechas* señalan plaquetas. 350 ×.

ERITROCITOS

Los eritrocitos son discos bicóncavos anucleados

Los *eritrocitos* o *hematíes* son productos celulares anucleados carentes de los orgánulos típicos. Actúan sólo dentro del torrente circulatorio, en donde fijan oxígeno a la altura de los pulmones para entregarlo a los tejidos y fijan dióxido de carbono a la altura de los tejidos para llevarlo a los pulmones. Su forma es la de un disco bicóncavo con un diámetro de 7,8 μm, un espesor de 2,6 μm en su borde y un espesor de 0,8 μm en su centro. Esta configuración del eritrocito le confiere la mayor cantidad de superficie posible en relación con su volumen, un atributo importante para el intercambio de gases.



La longevidad (vida media) de los eritrocitos es de unos 120 días, después de los cuales la mayoría (~90%) sufre fagocitosis por los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado. El resto de los eritrocitos envejecidos (~10%) se desintegran dentro de los vasos con liberación de cantidades insignificantes de hemoglobina hacia la sangre.

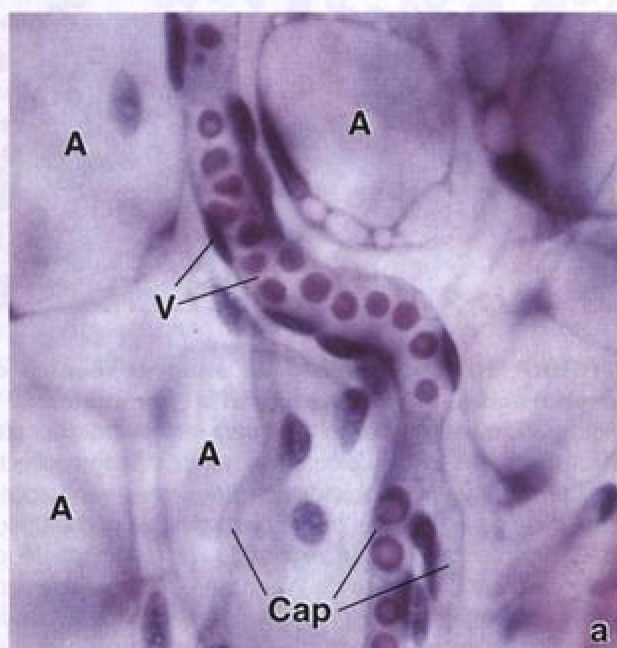
En los cortes teñidos con H-E los eritrocitos suelen medir entre 7 y 8 µm de diámetro. Dado que su tamaño es bastante constante en el tejido fijado, se pueden utilizar para calcular el tamaño de otras células y estructuras en los cortes histológicos; en este papel el eritrocito se considera con propiedad la "regla del histólogo".

Dado que tanto los eritrocitos vivos como los fijados habitualmente aparecen con la forma de discos bicóncavos, pueden dar la impresión de que son rígidos e inelásticos (*fig. 10.2*) pero en realidad son muy deformables. Atraviesan con facilidad los vasos sanguíneos más pequeños al plegarse sobre sí mismos y así pueden pasar incluso por los capilares más estrechos. Con la eosina se tiñen de manera uniforme. En los cortes finos para el microscopio electrónico de transmisión (MET) el contenido del eritrocito se ve como un material denso finamente granulado.

La forma del eritrocito es mantenida por proteínas de la membrana en asociación con el citoesqueleto

La membrana celular del eritrocito está compuesta por una bicapa lipídica típica que contiene dos grupos de proteínas importantes desde el punto de vista funcional:

- ***Proteínas integrales de la membrana***, que son la mayoría de las proteínas en la bicapa lipídica y que se agrupan en dos familias principales: ***glucoforinas*** y ***proteína banda 3***. Los dominios extracelulares de estas proteínas integrales de la membrana están glucosilados y expresan antígenos de grupo sanguíneo



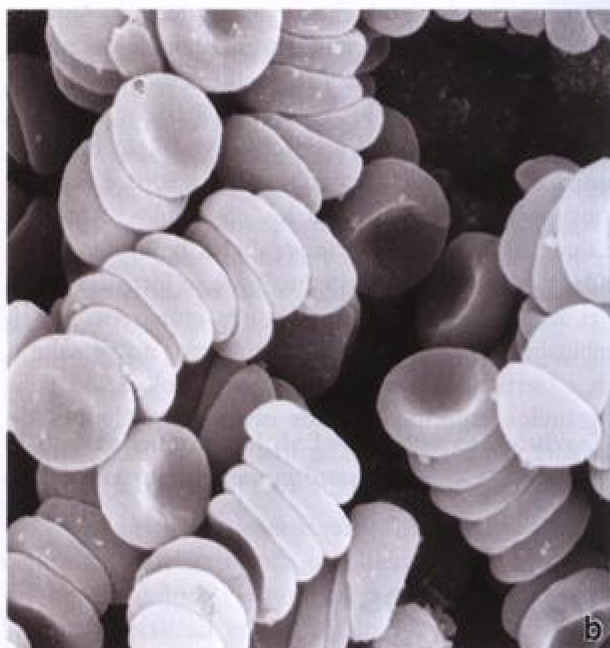


FIGURA 10.2. Morfología de los eritrocitos. a. Microfotografía de tres capilares (*Cap*) que se reúnen para formar una vénula (*V*) en el tejido adiposo de un preparado de mesenterio montado entero, sin cortar. Los eritrocitos están dispuestos en fila india (uno detrás del otro) en uno de los capilares (los otros dos están vacíos). La región central pálida en algunos de los eritrocitos es producto de su forma bicóncava. Los hematíes son muy plásticos y pueden plegarse sobre sí mismos cuando tienen que atravesar capilares muy estrechos. Las estructuras redondeadas grandes son adipocitos (*A*). 470 ×. **b.** Microfotografía electrónica de barrido de eritrocitos recogidos en un tubo para sangre. Obsérvese su forma bicóncava. Los rimeros o pilas de eritrocitos en estas preparaciones no son infrecuentes y reciben el nombre de "rouleaux" (que en francés significa rollos). Estas formaciones in vivo indican un aumento de la concentración de inmunoglobulinas plasmáticas. 2 800 ×.

específicos. La ***glucoforina C***, un miembro de la familia de las glucoforinas, desempeña un papel importante en la adhesión de la membrana celular a la red proteica citoesquelética subyacente. La ***proteína banda 3*** fija la hemoglobina y actúa como un sitio de anclaje adicional para las proteínas del citoesqueleto (*fig. 10.3*).

- *Proteínas periféricas de la membrana*, que se encuentran en la superficie interna de la membrana celular y se organizan en una red bidimensional de modelo hexagonal que forma una lámina sobre la superficie citoplasmática de la hojuela interna de la membrana. Esta red, que es de ubicación paralela a la membrana, está compuesta principalmente por ***espectrina*** tetramérica, ***actina***, ***banda 4.1***, ***aducina***, ***banda 4.9*** y ***tropomiosina*** (véase fig. 10.3). La red está anclada a la bicapa lipídica a través de la ***anquirina***, que interacciona con la proteína ***banda 4.2*** y con la proteína integral de la membrana llamada banda 3.

Esta singular distribución citoesquelética contribuye a darle forma al eritrocito y le imparte propiedades elásticas y estabilidad a la membrana. El citoesqueleto no es estático sino que sufre una redistribución continua en respuesta a diversos factores físicos y estímulos químicos conforme el eritrocito circula a través de la red vascular. Cualquier defecto en la expresión de los genes que codifican estas proteínas citoesqueléticas puede determinar la formación de eritrocitos de configuración anormal y frágiles. Por ejemplo, la ***esferocitosis hereditaria*** es causada por un defecto primario en la expresión del gen de la espectrina, cuyo resultado es la formación de eritrocitos esféricos. La ***eliptocitosis hereditaria*** es provocada por una deficiencia de la proteína banda 4.1 que determina que se formen eritrocitos elípticos. En ambos trastornos los eritrocitos son incapaces de adaptarse a los cambios de su ambiente (p. ej., presión osmótica y deformaciones mecánicas), lo cual causa su destrucción o ***hemólisis***.

Los eritrocitos contienen hemoglobina, una proteína especializada en el transporte de oxígeno y dióxido de carbono

Los eritrocitos transportan oxígeno y dióxido de carbono unidos a la proteína ***hemoglobina*** (68 kDa). Cada uno de los monómeros que forman la hemoglobina tetramérica tiene una composición y una estructura semejantes a las de la mioglobina, la proteína fijadora de oxígeno que se halla en el músculo estriado. Dentro de los eritrocitos hay una gran concentración de esta proteína, que es la causa de la tinción uniforme con la eosina y de la granularidad citoplasmática visible con el MET. La forma de disco del eritrocito facilita el intercambio de gases porque más moléculas de hemoglobina están cerca de la membrana plasmática de las que lo estarían en una célula esferoidal. Por ende, los gases tienen una distancia menor para difundirse dentro de la célula hasta alcanzar un sitio de fijación en la hemoglobina.

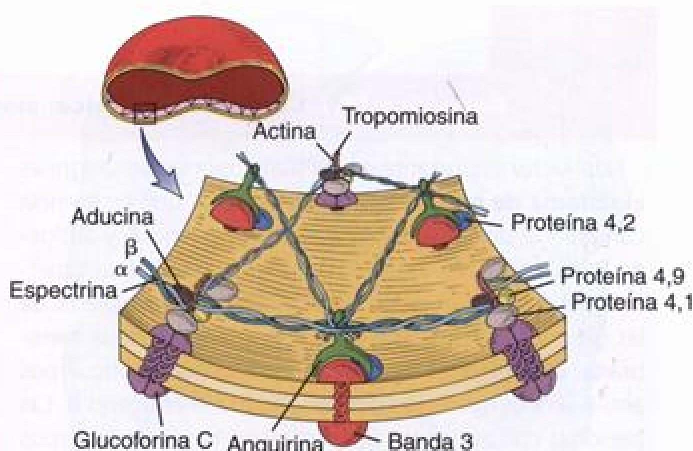


FIGURA 10.3. Organización de la membrana del eritrocito. La región del *rectángulo* en el eritrocito seccionado (arriba, a la izquierda) se muestra con detalles moleculares en el diagrama principal. En ese diagrama se ilustra la disposición de las proteínas integrales y periféricas de la membrana eritrocítica. Las proteínas periféricas forman una red citoesquelética sobre la superficie interna de la membrana plasmática, en la cual la proteína predominante es la espectrina. La red está anclada a la membrana plasmática por varios complejos proteicos.

La hemoglobina está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (**globinas *α*, *β*, *δ*** y ***γ***), cada una de las cuales forma un complejo con un grupo ***hemo*** que contiene hierro. La estructura de las cadenas polipeptídicas varía y según los polipéptidos particulares que haya en la macromolécula pueden distinguirse varios tipos de hemoglobina:

- ***Hemoglobina A*** (*HbA*), que tiene gran prevalencia en los adultos (alrededor del 96% de la hemoglobina total). Contiene dos cadenas α y dos cadenas β (*fig. 10.4*).
- ***Hemoglobina*** A_2 (HbA_2), que constituye del 1,5 al 3% de la hemoglobina total en los adultos. Está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas δ.
- ***Hemoglobina F*** (*HbF*), que totaliza menos del 1% de la hemoglobina en los adultos. Contiene dos cadenas α y dos cadenas γ y es la forma hemoglobínica principal del feto. Aunque persiste en un porcentaje un poco mayor que el normal en la drepanocitosis (enfermedad de células falciformes) y la talasemia, no parece desempeñar un papel en la patogenia.

Las mutaciones en los genes codificadores de las cadenas de globinas pueden causar trastornos en la producción de la hemoglobina. En la correlación clínica del recuadro 10.2 se comenta un ejemplo de una

Recuadro 10.1 Correlación clínica: sistemas de grupos sanguíneos ABO y Rh

Un factor importante en las transfusiones de sangre es el ***sistema de grupos sanguíneos ABO***, que en esencia comprende dos antígenos llamados antígeno A y antígeno B (*cuadro 10.3*). Estos antígenos se hallan en la superficie del eritrocito, unidos a los dominios extracelulares de las glucoforinas, que son proteínas integrales de la membrana. Las personas con antígenos A poseen anticuerpos anti-B séricos que están dirigidos contra el antígeno B. Las personas con antígenos B, en cambio, tienen anticuerpos anti-A en el suero que están dirigidos contra el antígeno A. La presencia de los antígenos A o B y de los anticuerpos anti-A o anti-B determina los cuatro ***grupos sanguíneos primarios: A, B, AB*** y ***O***. Las personas con grupo sanguíneo AB no tienen anticuerpos contra los antígenos A o B y, por lo tanto, son receptores universales de cualquiera de los tipos de sangre. Las personas del grupo O poseen anticuerpos anti-A y anti-B en su suero y no tienen antígeno A ni antígeno B sobre sus eritrocitos, por lo que son dadores universales de sangre. Si una persona recibe una transfusión de sangre de un tipo incompatible sus anticuerpos atacarán a los eritrocitos del donante y causarán una ***reacción transfusional hemolítica***, o sea la destrucción de los eritrocitos transfundidos. Para evitar esta complicación que pone en peligro la vida siempre hay que asegurarse de que la sangre que se va a transfundir sea ***compatible*** con la sangre del receptor. Para lograr esa seguridad se realiza un procedimiento en el cual el suero del receptor se mezcla con eritrocitos del donante. Si no hay reacción en esta prueba de compatibilidad la sangre del donante puede usarse para la transfusión.

El otro sistema de grupos sanguíneos importante, el ***sistema Rh***, tiene su fundamento en el ***antígeno Rhesus*** (***Rh***). En los seres humanos este sistema está representado por un polipéptido Rh transmembrana que comparte sitios antigénicos con los eritrocitos del mono Rhesus. Aunque el polipétido Rh expresa muchos sitios antigénicos en su dominio extracelular, sólo tres de esos antígenos –los antígenos D, C y E– tienen importancia clínica. Una persona que tenga sólo uno de estos tres antígenos se considera ***Rh positivo*** (***Rh^+***). Los tres antígenos estimulan la producción de anticuerpos anti-Rh en personas que carecen de los mismos antígenos.

La incompatibilidad Rh puede inducir una reacción transfusional hemolítica y en los neonatos puede causar la enfermedad hemolítica conocida como ***eritroblastosis fetal***. La eritroblastosis fetal ocurre en neonatos $Rh(D)^+$ con madres $Rh(D)^-$ y es el producto de una reacción inmunitaria de las inmunoglobulinas anti-D maternas que han atravesado la placenta. Los anticuerpos anti-D son producidos por la madre en respuesta al antígeno D expresado en los eritrocitos fetales que se cuelan hacia su circulación durante el embarazo. La administración de anticuerpos anti-D (RhoGAM) a la madre durante la gestación y después del parto destruye cualquier eritrocito fetal $Rh(D)^+$ circulante que persista en la sangre materna y así previene las reacciones de incompatibilidad Rh en embarazos futuros.

CUADRO 10.3 Sistema de grupos sanguíneos ABO

Tipo de sangre	Antígeno de la superficie del eritrocito	Anticuerpo sérico	Puede donar sangre a	Puede recibir sangre de
A	Antígeno A	Anti-B	A y AB	A y O
B	Antígeno B	Anti-A	B y AB	B y AB
AB	Antígenos A y B	Sin anticuerpos	Sólo AB	A, B, AB y O (*receptor de sangre universal*)
O	Sin antígeno A ni antígeno B	Anti-A y anti-B	A, B, AB y O (*dador de sangre universal*)	Sólo O

mutación en el gen codificador de la globina β. Cabe destacar que se han identificado más de 550 tipos de moléculas de hemoglobina anormales, pero la mayoría carece de importancia clínica.

LEUCOCITOS

Los leucocitos se subclasifican en dos grupos generales. El fundamento de la división es la presencia o la ausencia de ***gránulos específicos*** prominentes en el citoplasma. Las células que contienen gránulos específicos se clasifican como ***granulocitos*** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) mientras que las que carecen de estos gránulos se incluyen en el grupo de los ***agranulocitos*** (linfocitos y monocitos) (lámina 16, fig. 2 a 7, p. 301). No obstante, tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen pequeños ***gránulos inespecíficos azurófilos***, que corresponden a lisosomas. La cantidad relativa de los diversos leucocitos se detalla en el cuadro 10.1.

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y también los granulocitos más comunes

En los extendidos de sangre los neutrófilos miden 10 a 12 μm de diámetro y obviamente son más grandes que los eritrocitos. Aunque su nombre proviene de las características tintoriales de su citoplasma, también se identifican con facilidad por las múltiples lobulaciones de su núcleo, razón por la cual se los llama además *leucocitos polimorfonucleares*, *polimorfonucleares neutrófilos* o sólo *polimorfonucleares* (*PMN*). Los neutrófilos maduros poseen un núcleo con dos a cuatro lóbulos unidos por finas hebras de material nuclear (lámina 17, figs. 1-2, p. 303). Esta organización no es estática sino que en los neutrófilos vivos los lóbulos y sus hebras de conexión cambian de forma, de posición y hasta de cantidad.

La cromatina del neutrófilo tiene una distribución característica. Se ven amplias regiones de heterocromatina principalmente en la periferia del núcleo, en contacto con la envoltura nuclear. Las regiones de eucromatina están ubicadas sobre todo en el centro del núcleo, mientras que en contacto con la envoltura nuclear sólo hay una cantidad relativamente escasa de este tipo de cromatina (*fig. 10.6*). En las mujeres el ***corpúsculo de Barr*** se ve como un apéndice con forma de "palillo de tambor" en uno de los lóbulos nucleares.

Los neutrófilos contienen tres tipos de gránulos

En el citoplasma del neutrófilo hay tres clases de gránulos. Los diferentes tipos granulares reflejan las diversas funciones fagocíticas de la célula:

- *Los gránulos específicos* (gránulos secundarios) son los gránulos más pequeños y por lo menos dos veces más abundantes que los gránulos azurófilos. Apenas se ven con el microscopio óptico y en las microfotografías electrónicas aparecen de forma elipsoidal (véase la fig. 10.6). Los gránulos específicos contienen diversas enzimas (***colagenasa de tipo IV***, ***fosfolipidasa***) así como ***activadores del complemento*** y otros agentes bacteriostáticos y bactericidas (***lisozima***).
- *Los gránulos azurófilos* (gránulos primarios) son más grandes y menos abundantes que los gránulos específicos. Surgen al principio de la granulopoyesis y aparecen en todos los granulocitos, lo mismo que en los monocitos y los linfocitos. Los gránulos azurófilos son los lisosomas de los neutrófilos y contienen ***mieloperoxidasa***, que con el MET se ve como un material granulado fino. La mieloperoxidasa contribuye a la formación de hipoclorito y cloraminas, que son bactericidas muy reactivos. Además de una gran variedad de hidrolasas ácidas típicas los gránulos azurófilos también contienen proteínas catiónicas llamadas ***defensinas***, cuya función es análoga a la de los anticuerpos.
- *Los gránulos terciarios* en los neutrófilos son de dos tipos. Un tipo contiene ***fosfatasas*** y a veces se lo llama "fosfasoma" mientras que el otro tipo contiene ***metaloproteinasas*** (p. ej., gelatinasas y colagenasas) que según se cree facilitan la migración del neutrófilo a través del tejido conjuntivo.

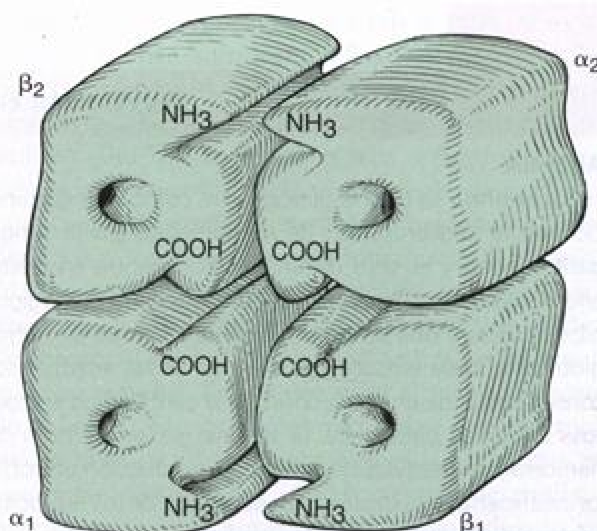


FIGURA 10.4. Diagrama estructural de la molécula de hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina está compuesta por cuatro subunidades. Cada subunidad posee un grupo hemo, grupo prostético que contiene hierro, incluido en una hendidura hidrófoba de una cadena de globina. El plegamiento de la cadena de globina ubica el hemo cerca de la superficie de la molécula, en donde es de fácil acceso para el oxígeno. Hay cuatro tipos diferentes de cadenas de globina: α, β, δ y γ, que se presentan en pares. Los tipos de cadenas de globina que hay en las moléculas determinan el tipo de hemoglobina. La figura ilustra la hemoglobina A (HbA), que está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β.

Aparte de estos gránulos, los orgánulos limitados por membrana son pocos. En el centro de la célula se ve un aparato de Golgi pequeño y hay una cantidad relativamente escasa de mitocondrias (véase fig. 10.6).

Los neutrófilos son células móviles; abandonan la circulación y migran hacia su sitio de acción en el tejido conjuntivo

Una propiedad importante de los neutrófilos y otros leucocitos es su movilidad. Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes de la primera onda de células que llegan a un sitio de lesión hística. La migración está controlada por la expresión de moléculas de adhesión en la superficie del neutrófilo que interaccionan con los ligandos correspondientes en la superficie de las células endoteliales (*fig. 10.7*).

Recuadro 10.2 Correlación clínica: trastornos de la hemoglobina

ANEMIA

La ***anemia*** se define clínicamente como una disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre para la edad y el sexo de un sujeto. Aunque en ciertas anemias esta disminución de la concentración hemoglobínica se debe a una disminución de la cantidad de hemoglobina en cada eritrocito, la mayoría de las anemias son consecuencia de una reducción de la cantidad de eritrocitos. Entre las causas de la anemia se encuentran las hemorragias (pérdidas de sangre), la producción eritrocítica insuficiente o la destrucción acelerada de los eritrocitos en la circulación. La ingesta insuficiente de hierro o las deficiencias vitamínicas como la de vitamina B_{12} o la de ácido fólico pueden disminuir la producción eritrocítica. La atrofia gástrica resultante de una enfermedad autoinmunitaria con destrucción concomitante de las células parietales que secretan el factor intrínseco, una molécula indispensable para la absorción de la vitamina B_{12} por los enterocitos del íleon, es la causa de una forma de anemia llamada ***anemia perniciosa***.

DREPANOCITOSIS

La ***drepanocitosis*** o ***enfermedad de células falciformes*** es causada por una mutación puntual única en el gen que codifica la cadena de β-globina de la hemoglobina A. El resultado de esta mutación es una cadena de β-globina anormal en la que el aminoácido valina ha reemplazado al ácido glutámico en la posición 6. La hemoglobina que contiene esta cadena β-globínica anómala recibe el nombre de hemoglobina falciforme (HbS). La sustitución del ácido glutámico hidrófilo por la valina hidrófoba determina que la HbS se aglomere en condiciones de baja tensión de oxígeno. En lugar de la forma normal de disco bicóncavo muchos eritrocitos adquieren una forma semilunar o de hoz (*falx* en latín; *drépanon* en griego) cuando la tensión de oxígeno se reduce, de ahí los nombres de esta enfermedad (*fig. 10.5*). Los eritrocitos falciformes o drepanocitos son más rígidos que las células normales y se adhieren con más facilidad a la superficie endotelial. En consecuencia, estos eritrocitos se apilan en los capilares más pequeños y privan de oxígeno y nutrientes a distintas partes de tejidos y órganos. También puede producirse la obstrucción de vasos mayores, que en los niños con frecuencia conduce a una apoplejía. Los drepanocitos también son más frágiles y se desintegran o se destruyen con una rapidez mayor (después de 20 días) que los eritrocitos normales.

La drepanocitosis es un trastorno genético homocigótico recesivo. No obstante, los sujetos heterocigotos con el rasgo drepanocítico a veces tienen manifestaciones clínicas a grandes alturas o en condiciones de estrés físico extremo.

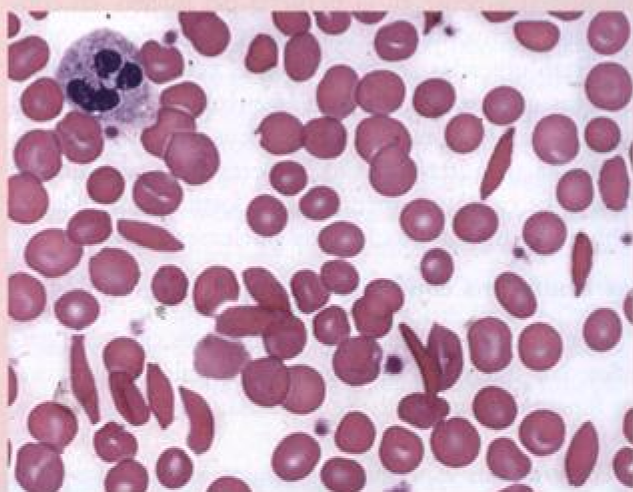


FIGURA 10.5. Microfotografía de un extendido de sangre de un paciente con drepanocitosis. En este extendido sanguíneo teñido con la técnica de Wright pueden verse los eritrocitos falciformes y naviculares anormales de un paciente con esta enfermedad. 400 ×.

La fase inicial de la migración neutrófila ocurre en las vénulas poscapilares y está regulada por un mecanismo que comprende el reconocimiento neutrófilo-célula endotelial. Las ***selectinas*** presentes en la superficie del neutrófilo circulante (CD62L) interaccionan con receptores (GlyCAM-1) en la superficie de las células endoteliales. Como consecuencia de esta interacción el neutrófilo se adhiere parcialmente a la célula endotelial, lo que reduce la velocidad de circulación del leucocito y determina que "ruede" sobre la superficie del endotelio. En una segunda fase otros grupos de moléculas de adhesión presentes en la superficie del neutrófilo, las llamadas ***integrinas*** (VLA 5), es activado por señales de quimiocinas de las células endoteliales. En la tercera fase las integrinas y otras moléculas de adhesión de la ***superfamilia de las inmunoglobulinas*** (p. ej., molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1], molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]) expresadas en la superficie del neutrófilo interaccionan con sus receptores específicos en las células endoteliales, lo que fija el leucocito al endotelio. El neutrófilo extiende entonces un seudópodo hacia una unión intercelular. La histamina y la heparina liberadas en el sitio de la lesión por los mastocitos perivasculares abren la unión intercelu-

lar y el neutrófilo migra hacia el tejido conjuntivo. Con el MET el seudópodo de un neutrófilo se presenta como una expansión de matriz citoplasmática granular fina carente de orgánulos membranosos (véase fig. 10.6). El aspecto granulado fino es atribuible a la presencia de filamentos de actina, algunos microtúbulos y glucógeno, que participan en la extensión del citoplasma para formar los seudópodos y en la contracción ulterior que permite el avance de la célula. Una vez que el neutrófilo se ha introducido en el tejido conjuntivo la migración adicional hacia el sitio de la lesión está dirigida por un proceso conocido como ***quimiotaxis***, que consiste en la unión de moléculas quimiotácticas (atrayentes químicos) y proteínas de la matriz extracelular a receptores específicos en la superficie del leucocito.

Los neutrófilos son fagocitos activos en los sitios de inflamación

Una vez en el sitio de la lesión hística el neutrófilo debe reconocer cualquier sustancia extraña antes de que pueda producirse su fagocitosis. Los neutrófilos pueden reconocer algunas bacterias y gérmenes extraños que no han sufrido modificaciones de su superficie, pero otros microorganismos tienen que estar opsonizados (cubiertos de anticuerpo, complemento o ambos) para que les resulten más atractivos. Después del reconocimiento y la adhesión el antígeno es incorporado en el neutrófilo mediante la extensión de seudópodos e internalizado para formar un fagosoma (*fig. 10.8*). Luego los gránulos azurófilos y específicos se fusionan con la membrana del fagosoma y las hidrolasas lisosómicas de los gránulos azurófilos digieren el material extraño. Tras la digestión el material degradado se almacena en cuerpos residuales o sufre exocitosis. La mayoría de los neutrófilos mueren en este proceso; la acumulación de bacterias destruidas y neutrófilos muertos constituye el espeso exudado amarillento llamado ***pus***.

Los neutrófilos también secretan interleucina-1 (IL-1), una sustancia conocida como ***pirógeno*** (agente inductor de fiebre). La IL-1 induce la síntesis de prostaglandinas, las que a su vez actúan sobre el centro termorregulador del hipotálamo para producir el aumen-

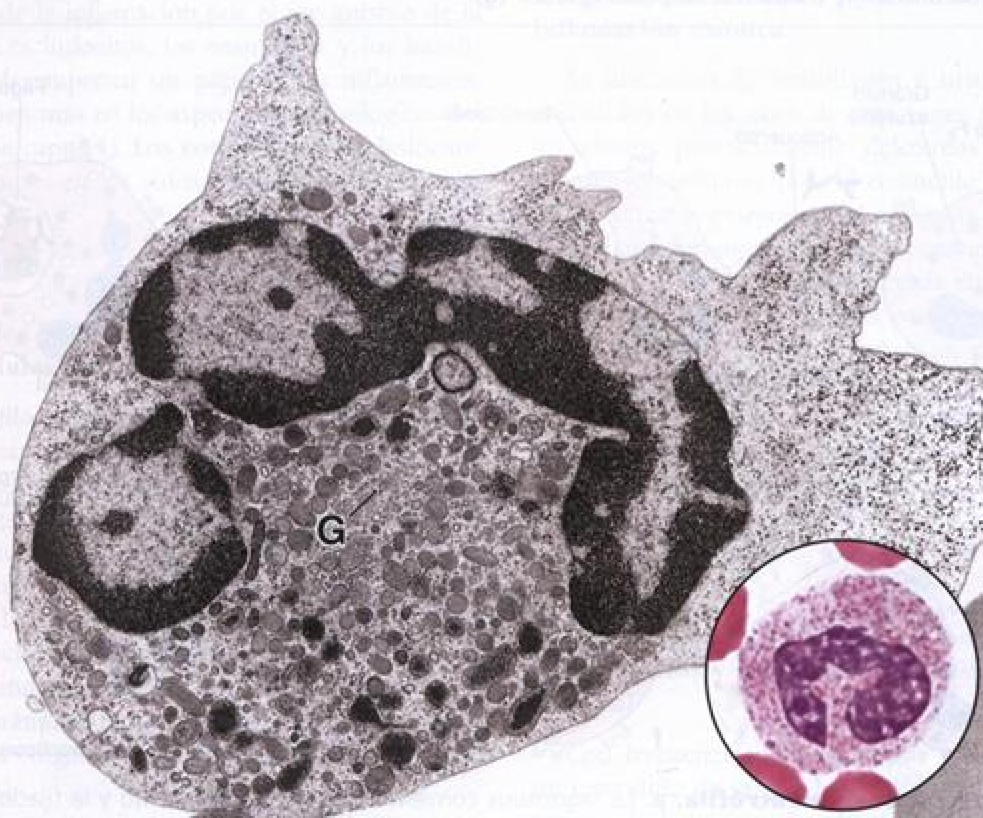


FIGURA 10.6. Microfotografía electrónica de un neutrófilo maduro humano. El núcleo es típicamente multilobulado y posee heterocromatina en la periferia y eucromatina en la región central. Aparece un aparato de Golgi (*G*) pequeño y los demás orgánulos son escasos. El aspecto punteado del citoplasma contiguo a la convexidad del núcleo es causado por partículas de glucógeno. En la concavidad nuclear hay gran cantidad de gránulos. Los gránulos específicos son menos densos y más redondeados que los azurófilos. Estos últimos son menos abundantes y muy electrondensos. 22 000 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.) Con fines comparativos, en el **círculo del ángulo inferior derecho** se muestra un neutrófilo de un extendido sanguíneo visto con el microscopio óptico. 1 800 ×.

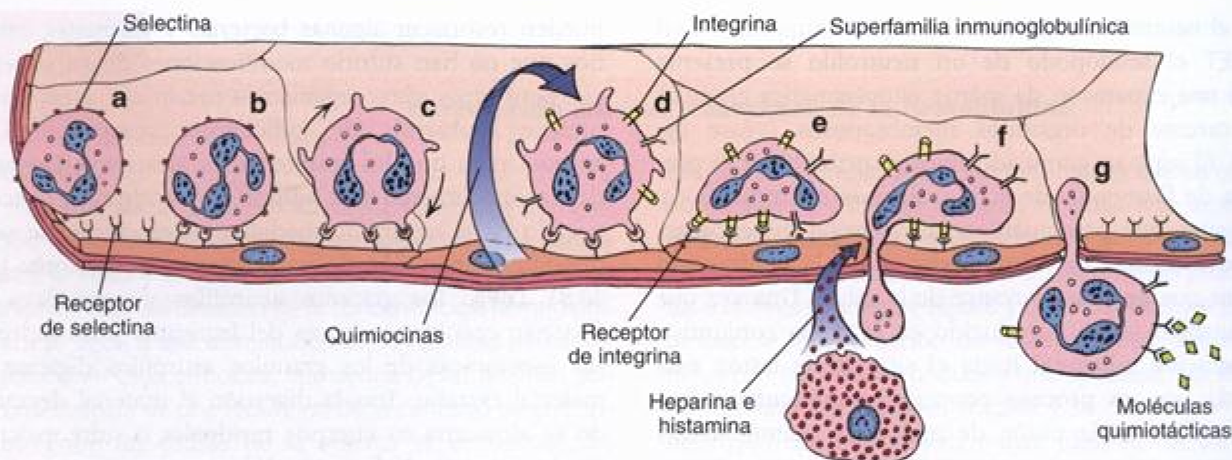


FIGURA 10.7. Representación esquemática de los acontecimientos que tienen lugar durante la migración de un neutrófilo desde una vénula poscapilar hacia el tejido conjuntivo. a. Los neutrófilos circulantes aminoran su velocidad por la interacción de sus moléculas superficiales de adhesión, las selectinas (CD62L), con el endotelio de la vénula **(b). c.** Como consecuencia de esta interacción, la célula rueda sobre la superficie del endotelio. Luego el neutrófilo se adhiere al endotelio y responde a quimiocinas secretadas por las células endoteliales. **d.** Su secreción induce la expresión de otras moléculas de adhesión en la superficie del neutrófilo, como las integrinas (VLA-5) y las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas (p. ej., molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1], molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]). **e.** Estas moléculas de adhesión permiten que el neutrófilo se una a receptores de moléculas de adhesión en las células endoteliales. **f.** Después el neutrófilo extiende un seudópodo hacia una unión intercelular previamente abierta por la histamina y la heparina liberadas desde los mastocitos del tejido conjuntivo, lo que permite que el neutrófilo migre a través de la pared vascular **(g).**

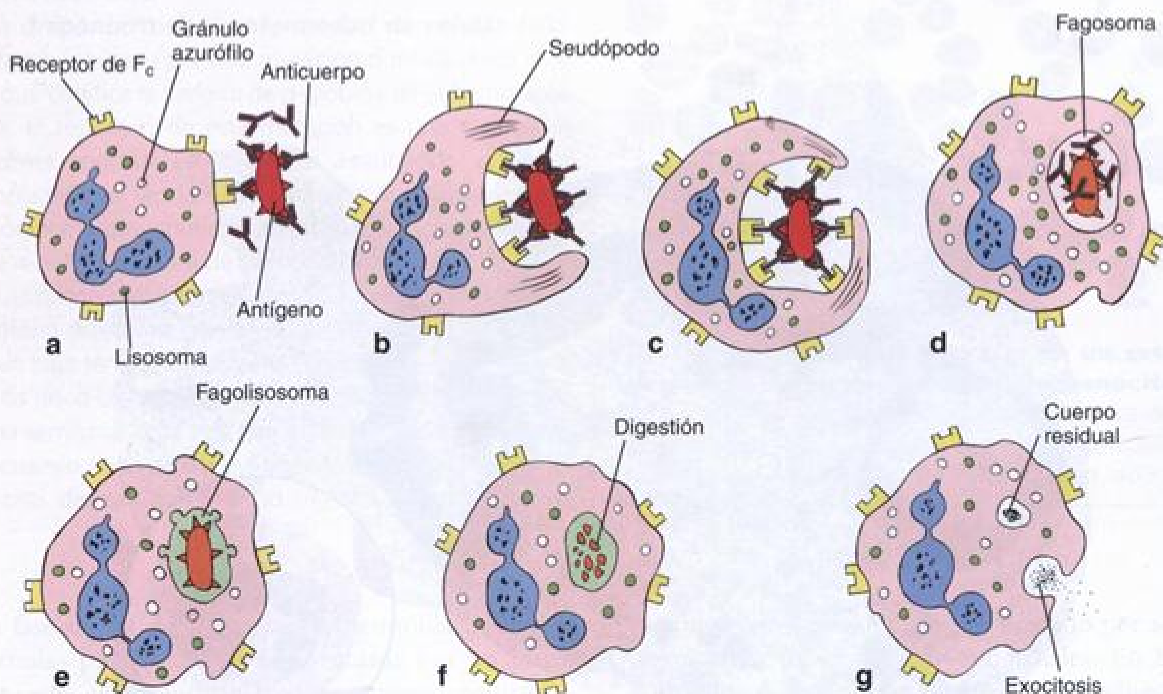


FIGURA 10.8. Fagocitosis neutrófila. a. La fagocitosis comienza con el reconocimiento y la fijación del material extraño (antígeno), principalmente por receptores de F_c que interaccionan con la región F_c de los anticuerpos unidos al antígeno. **b.** Entonces el antígeno es rodeado por seudópodos del neutrófilo. **c.** Cuando los seudópodos entran en contacto y se fusionan, el antígeno es incorporado. **d.** Una vez formado el fagosoma, la digestión se inicia con la activación de las oxidasas unidas a la membrana fagosómica. **e.** A continuación tanto los gránulos específicos como los azurófilos se fusionan con el fagosoma y liberan su contenido para formar un fagolisosoma. Esta fusión y liberación de los gránulos se conoce como desgranulación. **f.** El contenido enzimático de los gránulos mata y digiere al microorganismo. Todo el proceso digestivo ocurre dentro del fagolisosoma, lo que protege a la célula de la autodigestión. **g.** El material digerido sufre exocitosis hacia el espacio extracelular o se almacena en la forma de cuerpos residuales dentro del neutrófilo.

to de la temperatura corporal (hipertermia). La fiebre es, por lo tanto, una consecuencia de la inflamación aguda que comprende una respuesta neutrófila masiva.

En la inflamación y la curación de las heridas también participan los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos, los basófilos y los fibroblastos

Los *monocitos* también entran en el tejido conjuntivo como respuesta secundaria a la lesión hística. En el mismo sitio de la lesión se transforman en *macrófagos* que fagocitan detritos celulares e hísticos, fibrina, bacterias residuales y neutrófilos muertos. La curación normal de las heridas depende de la participación de los macrófagos en la respuesta inflamatoria; se convierten en el tipo celular principal en el sitio de la inflamación después de que los neutrófilos se consumen. Al mismo tiempo que los macrófagos se tornan activos en el sitio inflamado, los fibroblastos cercanos a ese sitio acrecientan su actividad y las células mesenquimáticas indiferenciadas en la adventicia de los vasos pequeños locales comienzan a dividirse y diferenciarse en fibroblastos y miofibroblastos que secretarán las fibras y la sustancia fundamental necesarias para reparar la lesión. Al igual que los neutrófilos, los monocitos son atraídos hacia el sitio de la inflamación por el mecanismo de la quimiotaxis. Los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos también desempeñan un papel en la inflamación, pero intervienen más en los aspectos inmunológicos del proceso (véase cap. 14). Los eosinófilos y los linfocitos son más comunes en los sitios de inflamación crónica.

Eosinófilos

Los eosinófilos se llaman así a causa de los grandes gránulos refringentes de su citoplasma

Los *eosinófilos* tienen más o menos el mismo tamaño, o quizá sean apenas más grandes, que los neutrófilos y su núcleo es típicamente bilobulado (*fig. 10.9* y lámina 17, figs. 3-4, p. 303). Como en los neutrófilos, la heterocromatina compacta de los eosinófilos está situada principalmente junto a la envoltura nuclear, mientras que la eucromatina se encuentra ubicada en el centro del núcleo. El citoplasma contiene dos tipos de gránulos: abundantes gránulos específicos grandes y alargados y gránulos azurófilos (salvo por estos, en el eosinófilo los orgánulos membranosos están poco representados).

- *Gránulos específicos*. Los gránulos específicos de los eosinófilos contienen un *cuerpo cristaloide* bien visible con el MET que está rodeado por una matriz menos electrondensa. Estos cuerpos cristaloides son la causa de la birrefringencia de los gránulos en la microscopia óptica. Los gránulos contienen cuatro proteínas principales: una proteína con arginina abundante llamada ***proteína básica mayor*** o ***principal*** (***MBP***) que le imparte la acidofilia intensa al gránulo, la ***proteína catiónica de eosinófilo*** (***ECP***), la ***peroxidasa de eosinófilo*** (***EPO***) y la ***neurotoxina derivada del eosinófilo*** (***EDN***). La MBP se halla en el cuerpo cristaloide; las otras tres proteínas se encuentran en la matriz del gránulo. Los gránulos específicos también contienen ***histaminasa***, ***arilsulfatasa***, ***colagenasa*** y ***catepsinas***. La MBP, la ECP y la EPO ejercen un efecto citotóxico intenso sobre los protozoos y los helmintos parásitos, la EDN causa disfunción del sistema nervioso en los organismos parásitos, la histaminasa neutraliza la acción de la histamina y la arilsulfatasa neutraliza los leucotrienos secretados por los basófilos (véase cap. 6, Tejido conjuntivo).
- *Gránulos azurófilos*. Son lisosomas y contienen una variedad de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales y otras enzimas hidrolíticas que actúan en la destrucción de los parásitos y en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo fagocitados por el eosinófilo.

Los eosinófilos se asocian con reacciones alérgicas, infestaciones parasitarias e inflamación crónica

La liberación de arilsulfatasa e histaminasa por los eosinófilos en los sitios de reacciones alérgicas modera los efectos potencialmente deletéreos de los agentes vasoactivos inflamatorios. El eosinófilo también participa en otras respuestas inmunológicas y fagocita complejos antígeno-anticuerpo. En consecuencia, la cantidad de eosinófilos suele ser elevada en las muestras de sangre de sujetos con alergias o infestaciones parasitarias. Los eosinófilos desempeñan un papel importante en la defensa del huésped contra los helmintos parásitos. También se los encuentra en gran cantidad en la lámina propia de la mucosa intestinal y en otros sitios de inflamación crónica potencial.

Basófilos

Los basófilos son los menos abundantes de todos los leucocitos y representan menos del 0,5% del total

Con frecuencia para encontrar un solo *basófilo* en un extendido de sangre hace falta examinar varios centenares de leucocitos. Los basófilos tienen aproximadamente el mismo tamaño que los neutrófilos (aunque quizá sean apenas más pequeños) y se denominan así porque los gránulos grandes y abundantes que hay en su citoplasma se tiñen con colorantes básicos (lámina 17, figs. 5-6, p. 303). En los extendidos el núcleo lobulado de los basófilos suele quedar oculto tras los gránulos, pero sus características se pueden ver bien en la

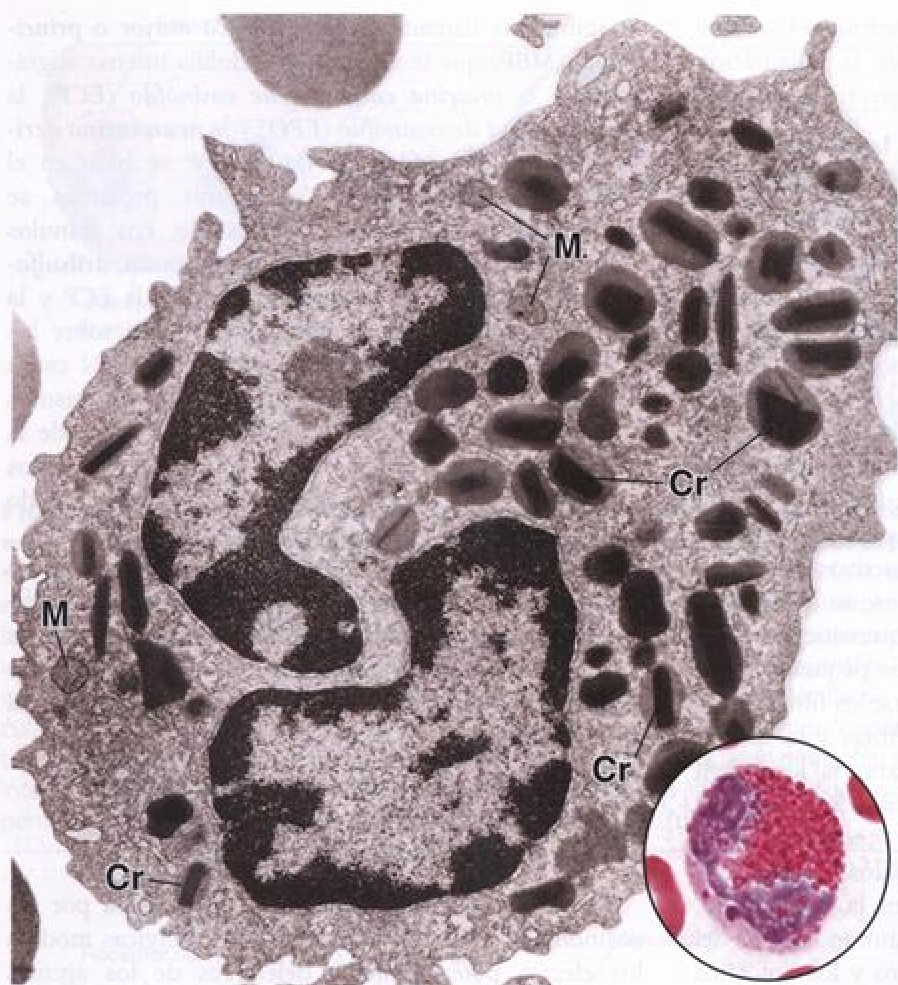


FIGURA 10.9. Microfotografía electrónica de un eosinófilo humano. El núcleo es bilobulado pero el segmento de conexión ha quedado fuera del plano del corte. Los gránulos son de tamaño mediano (si se comparan con los de los basófilos) y poseen un cuerpo cristalino (*Cr*) en el centro de una matriz menos electrondensa. *M*, mitocondrias. 26 000 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.) **Círculo del ángulo inferior derecho.** Eosinófilo de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 ×.

microscopia electrónica (*fig. 10.10*). La heterocromatina es esencialmente periférica, mientras que la eucromatina está ubicada sobre todo en el centro del núcleo. Los orgánulos citoplasmáticos típicos son escasos. La membrana plasmática del basófilo posee abundantes receptores de F_c para los anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE). Además, en la superficie del basófilo se expresa una proteína específica de 39 kDa llamada CD40L. Esta proteína interacciona con un receptor complementario (CD40) en los linfocitos B, lo que da como resultado un aumento de la síntesis de IgE.

El citoplasma del basófilo contiene dos tipos de gránulos: gránulos específicos que son más grandes que los gránulos específicos del neutrófilo y gránulos azurófilos inespecíficos.

- *Gránulos específicos*. Cuando se ven con el MET exhiben una textura granulada y figuras de mielina. Estos gránulos contienen diversas sustancias, entre elllas ***heparina***, ***histamina***, ***heparán sulfato*** y ***leucotrienos***. La heparina, un glucosaminoglucano sulfatado, es un anticoagulante. La histamina y el heparán sulfato son agentes vasoactivos que, entre otras acciones, causan la dilatación de los vasos de pequeño calibre. Los leucotrienos son lípidos modificados que desencadenan la contracción prolongada del músculo liso de la vía aérea. La intensa basofilia de estos gránulos específicos se correlaciona con la concentración elevada de sulfatos en las moléculas de los glucosaminoglucanos heparina y heparán sulfato.
- *Gránulos inespecíficos* (***azurófilos***). Son los lisosomas de los basófilos y contienen varias de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales similares a las de otros leucocitos.

La función de los basófilos está íntimamente relacionada con la de los mastocitos

Los basófilos están relacionados desde el punto de vista funcional con los mastocitos del tejido conjuntivo pero no son idénticos a ellos (véase el cuadro 6.6). Tanto los mastocitos como los basófilos fijan un anticuerpo secretado por los plasmocitos, la IgE, a través de receptores de F_c expresados en la superficie celular. La exposición ulterior al antígeno específico para la IgE (y la reacción de este con el anticuerpo) desencadena la liberación de los agentes vasoactivos de los gránulos de los basófilos y los mastocitos. Estas sustancias causan las alteraciones vasculares importantes que se asocian con la hipersensibilidad y la anafilaxia. Además, tanto

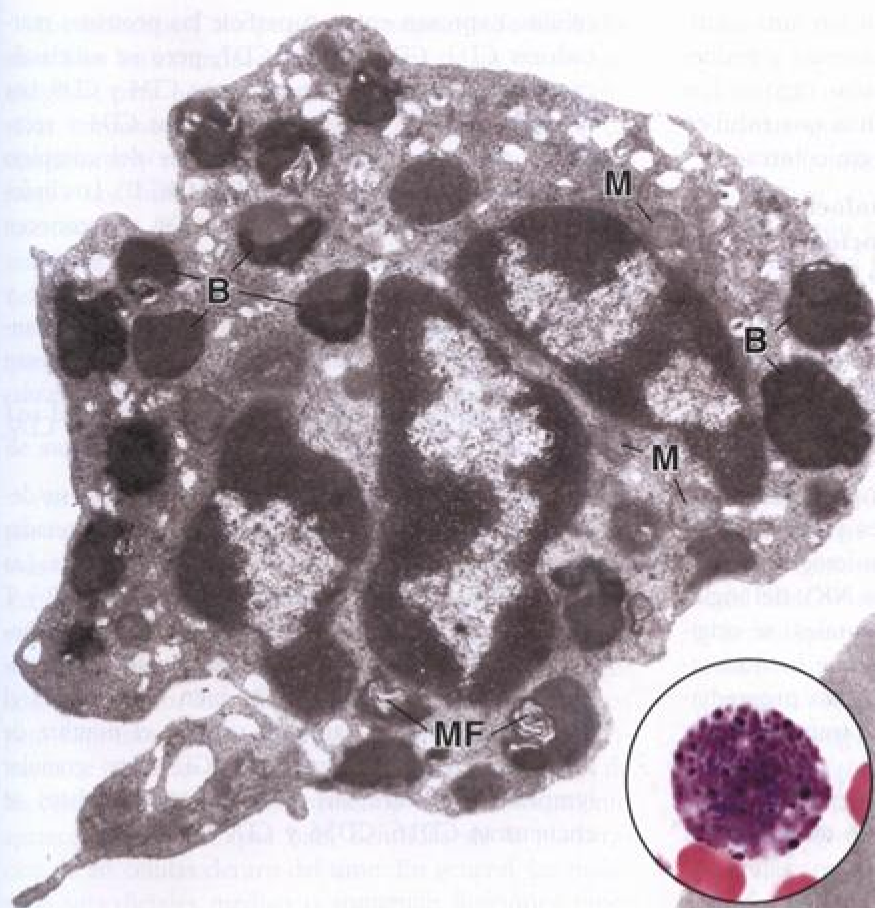


FIGURA 10.10. Microfotografía electrónica de un basófilo humano. El núcleo aparece como tres corpúsculos separados porque los segmentos de conexión no están en el plano del corte. Las granulaciones basófilas (*B*) son muy grandes y su morfología es irregular. En algunos gránulos se ven figuras de mielina (*MF*). *M*, mitocondrias. 26 000 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.) **Círculo del ángulo inferior derecho.** Basófilo de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 ×.

los basófilos como los mastocitos derivan de la misma célula madre hemopoyética. Los precursores de los mastocitos están presentes en la sangre pero no se diferencian hasta haber abandonado la circulación para alojarse en el tejido conjuntivo.

Linfocitos

Los linfocitos son las principales células funcionales del sistema linfático o inmunitario

Los linfocitos son los agranulocitos más comunes y constituyen alrededor del 30% del total de los leucocitos sanguíneos. Para comprender la función de los linfocitos debe tenerse en cuenta que la mayor parte de los linfocitos de la sangre o la linfa representan ***células inmunocompetentes*** recirculantes, es decir células que han adquirido la capacidad de reconocer antígenos y responder a ellos y se hallan en tránsito desde un tejido linfático hacia otro. En los tejidos asociados con el ***sistema inmunitario*** (capítulo 14, Sistema linfático) se pueden identificar tres grupos de linfocitos de acuerdo con su tamaño: linfocitos pequeños, medianos y grandes, con un diámetro que va de 6 a 30 μm. Los linfocitos grandes son linfocitos activados que poseen receptores superficiales que interaccionan con un antígeno específico o bien linfocitos NK (destructores naturales) (véase después). En la circulación casi todos los linfocitos son pequeños y medianos, con un diámetro de 6 a 15 μm, pero en su mayoría –más del 90%– son linfocitos pequeños.

En los extendidos de sangre el tamaño de un linfocito pequeño es semejante al de un eritrocito

La microscopia óptica permite comprobar que el linfocito pequeño de los extendidos de sangre posee un núcleo hipercromático esferoidal con una ligera escotadura (lámina 16, figs. 2-4, p. 301). El citoplasma aparece como un reborde azul pálido muy fino alrededor del núcleo. En general no se ven orgánulos citoplasmáticos, salvo por uno que otro gránulo azurófilo fino. Con el MET se ve que los componentes primarios del citoplasma son ribosomas libres y unas pocas mitocondrias. Los demás orgánulos son tan escasos que no suelen aparecer en los cortes finos. A veces se ven lisosomas densos y pequeños que corresponden a los gránulos azurófilos de la microscopia óptica y en la región de la escotadura nuclear, en el centro celular, hay un par de centríolos y un aparato de Golgi pequeño.

En el linfocito mediano el citoplasma es más abundante, el núcleo es más grande y menos heterocromático y el aparato de Golgi está un poco más desarrolla-

do (*fig. 10.11*). En estas células también hay una cantidad mayor de mitocondrias y polirribosomas y pequeñas cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Los ribosomas son la causa de la leve basofilia que exhiben los linfocitos en los extendidos de sangre coloreados.

En el organismo hay tres tipos de linfocitos distintos desde el punto de vista funcional: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK

La caracterización de los tipos linfocíticos tiene su fundamento en la función de las células y no en su tamaño o su morfología. Los ***linfocitos T*** (***células T***) se llaman así porque sufren diferenciación en el timo. Los ***linfocitos B*** (***células B***) reciben este nombre porque en su momento se identificaron como una población separada en la bolsa de Fabricio de las aves y luego en los órganos bursaequivalentes de los mamíferos (p. ej., la médula ósea). Los ***linfocitos NK*** (***células NK***; del inglés *natural killer cells*, células "asesinas" naturales) se originan en las mismas células precursoras que los linfocitos T y B y se denominan así porque están programados para destruir ciertos tipos de células transformadas.

- Los ***linfocitos T***, que tienen una vida media prolongada y participan en la inmunidad mediada por células, expresan en su superficie las proteínas marcadoras CD2, CD3, CD5 y CD7, pero se subclasifican según tengan o no las proteínas CD4 y CD8. Los linfocitos T $CD4^+$ poseen el marcador CD4 y reconocen antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II). Los linfocitos $CD8^+$ tienen el marcador CD8 y reconocen antígenos unidos a moléculas del MHC I.
- Los ***linfocitos B*** tienen una vida media variable y participan en la producción de anticuerpos circulantes. En la sangre los linfocitos B maduros expresan IgM e IgD en su superficie, lo mismo que moléculas del MHC II. Sus marcadores específicos son CD9, CD19, CD20 y CD24.
- Los ***linfocitos NK*** son programados durante su desarrollo para que destruyan ciertas células infectadas por virus y algunos tipos de células de tumores. Las células NK son más grandes que los linfocitos B y T (~15 μm de diámetro) y poseen un núcleo arriñonado. Dado que las células NK contienen varios gránulos citoplasmáticos grandes bien visibles con el microscopio óptico, también reciben el nombre de linfocitos granulares grandes (LGL, *large granular lymphocyte*). Entre sus marcadores específicos se encuentran CD16, CD56 y CD94.

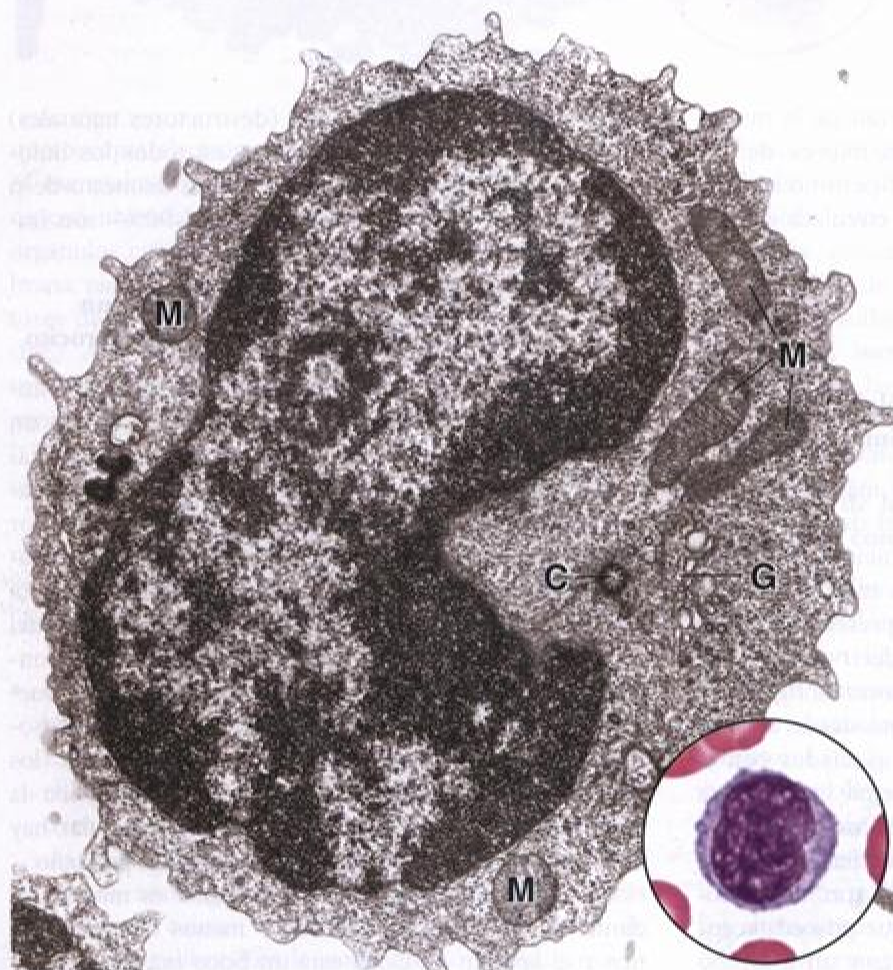


FIGURA 10.11. Microfotografía electrónica de un linfocito mediano. El aspecto punteado del citoplasma es consecuencia de los muchos ribosomas libres. También aparecen varias mitocondrias (*M*). El centro celular o centrosfera de la célula (a la altura de la indentación nuclear) contiene un aparato de Golgi (*G*) pequeño y un centriolo (*C*). 26 000 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.) **Círculo del ángulo inferior derecho.** Linfocito mediano de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 ×.

Los linfocitos T no pueden distinguirse de los linfocitos B en los extendidos de sangre ni en los cortes histológicos; para poder identificarlos hay que utilizar técnicas inmunocitoquímicas para diferentes tipos de marcadores y receptores en la superficie celular (véase luego). Los linfocitos NK se pueden reconocer en la microscopia óptica por el tamaño, la configuración nuclear y los gránulos citoplasmáticos grandes; a pesar de ello, para confirmar la identificación microscópica morfológica se utilizan técnicas de inmunocitoquímica que detectan sus marcadores específicos.

Los linfocitos T y B expresan diferentes moléculas de superficie

Aunque los linfocitos T y B no pueden distinguirse por su morfología, poseen proteínas de superficie distintivas (proteínas CD) que sirven para identificarlos con técnicas de inmunomarcación. Además, los linfocitos B expresan moléculas inmunoglobulínicas (anticuerpos) en su superficie que actúan como receptores de antígenos. En cambio, los linfocitos T no tienen anticuerpos pero expresan en su superficie proteínas de reconocimiento exclusivas que se conocen como receptores de las células T (TCR). Estas proteínas de reconocimiento aparecen durante etapas bien definidas de la maduración de las células dentro del timo. En general, las moléculas superficiales median o aumentan funciones específicas de los linfocitos T y son necesarias para que estas células reconozcan a los antígenos que se encuentran en la superficie de las células diana o se unan a ellos.

En la sangre humana del 60 al 80% de los linfocitos corresponden a linfocitos T maduros mientras que del 20 al 30% corresponde a linfocitos B maduros. Alrededor del 5 al 10% de las células carecen de los marcadores superficiales asociados con los linfocitos T o B. Estas células son los linfocitos NK y las poco comunes células madre hemopoyéticas circulantes (véase después). Las diferencias de tamaño ya descritas pueden tener importancia funcional; algunos de los linfocitos grandes podrían ser células que habrían sido estimuladas para dividirse, mientras que otros serían precursores de plasmocitos en proceso de diferenciación como respuesta a la presencia de un antígeno.

Se han identificado tres tipos muy diferentes de linfocitos T: citotóxicos, coadyuvantes (helper) y supresores

Las actividades de los linfocitos citotóxicos, coadyuvantes o cooperadores (helper) y supresores son mediadas por moléculas ubicadas en su superficie. Mediante el uso de técnicas de inmunomarcación se han podido identificar los tipos específicos de linfocitos T y estudiar sus funciones.

- *Linfocitos T CD8⁺ citotóxicos*. Son las células efectoras primarias en la inmunidad mediada por células. Los linfocitos CD8⁺ son células T sensibilizadas en forma específica que reconocen antígenos a través de los TCR en células huésped infectadas por virus o células que han sufrido transformación neoplásica. Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos sólo reconocen los antígenos unidos a las moléculas del MHC I. Luego de la unión del TCR al complejo antígeno-molécula de MHC I el linfocito T CD8⁺ citotóxico secreta linfocinas y perforinas que producen canales iónicos en la membrana de la célula infectada o neoplásica y la conducen a la lisis (véase cap. 14, Sistema linfático). Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos desempeñan un papel importante en el rechazo de los aloinjertos y en la inmunología de los tumores.
- *Linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes*. Son decisivos para la inducción de una respuesta inmunitaria frente a un antígeno extraño. El antígeno unido a moléculas del MHC II es presentado por células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, a un linfocito T CD4⁺ coadyuvante. La unión del TCR al complejo antígeno-MHC II activa al linfocito T CD4⁺ coadyuvante. Luego este linfocito activado produce interleucinas (sobre todo IL-2), que actúan en forma autocrina para estimular la proliferación y la diferenciación de más linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes. Las células recién diferenciadas sintetizan y secretan linfocinas que afectan tanto la función como la diferenciación de los linfocitos B, T y NK. Los linfocitos B se diferencian en plasmocitos y sintetizan anticuerpos.
- *Linfocitos T CD45RA⁺ supresores o CD8⁺ citotóxicos*. Disminuyen o suprimen la formación de anticuerpos por los linfocitos B. También inhiben la capacidad de los linfocitos T de iniciar una respuesta inmunitaria mediada por células. Los linfocitos T supresores o citotóxicos también actuarían en la regulación de la maduración celular eritroide en la médula ósea.

Monocitos

Los monocitos son los precursores de las células del sistema fagocítico mononuclear

Los ***monocitos*** son los leucocitos más grandes en el extendido de sangre (en promedio tienen 18 μm de diámetro). Se movilizan desde la médula ósea hacia los demás tejidos, en donde se diferencian en los diversos fagocitos del sistema fagocítico mononuclear, como por ejemplo los macrófagos del tejido conjuntivo (histiocitos), los osteoclastos, los macrófagos alveolares, los macrófagos perisinusoidales hepáticos (células de Kupffer) y los macrófagos de los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea entre otros (véase cap. 6, Tejido conjunitvo). Los monocitos permanecen en la sangre por sólo unos 3 días.

El núcleo del monocito posee típicamente una escotadura más pronunciada que la del linfocito (*fig. 10.12* y lámina 16, figs. 5-7, p. 301). A la altura de la escotadura está el centro celular en donde se encuentran los centríolos y un aparato de Golgi bien desarrollado. Los monocitos también contienen retículo endoplasmático liso, retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias pequeñas. Aunque se clasifican como agranulocitos, en su citoplasma hay pequeños gránulos azurófilos densos que contienen enzimas lisosómicas típicas similares a las que están en los gránulos azurófilos de los neutrófilos.

Los monocitos se transforman en macrófagos, que actúan como células presentadoras de antígenos en el sistema inmunitario

Durante la inflamación, como ya se señaló, el monocito abandona el vaso sanguíneo en el sitio inflamado, se transforma en macrófago de los tejidos y fagocita bacterias, otras células y detritos hísticos. El monocito-macrófago es una célula presentadora de antígenos y desempeña un papel importante en las respuestas inmunitarias al degradar parcialmente los antígenos y presentar sus fragmentos en las moléculas del MHC II ubicadas en la superficie del macrófago a los linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes para su reconocimiento.

TROMBOCITOS

Las plaquetas son pequeños fragmentos citoplasmáticos limitados por membrana y anucleados que provienen de los megacariocitos

Las *trombocitos* o *plaquetas* derivan de grandes células poliploides (células cuyos núcleos poseen múltiples juegos de cromosomas) situadas en la médula ósea que se llaman *megacariocitos* (*fig. 10.13*). Durante la formación de las plaquetas aparecen múltiples *canales de demarcación plaquetaria* en las regiones periféricas del megacariocito que separan pequeñas porciones de citoplasma. La membrana que reviste estos canales se origina por invaginación de la membrana plasmática; por lo tanto, estos canales están en comunicación con el espacio extracelular. El desarrollo y la fusión constantes de las membranas de demarcación plaquetaria determinan que los fragmentos citoplasmáticos se separen por completo para formar las plaquetas individuales. Al abandonar la médula ósea las plaquetas circulan en los vasos como estructuras discoides de unos 2 a 3 µm de diámetro. La parte central, teñida con mayor intensidad, se llama *cromómero* o *granulómero*, mientras que la periferia, mucho más pálida, se conoce como *hialómero*. La vida media de las plaquetas es de alrededor de 10 días.

Desde el punto de vista estructural las plaquetas pueden dividirse en cuatro zonas según su organización y su función

Con el MET se comprueba que el citoplasma plaquetario tiene una organización estructural que permite dividirlo en cuatro zonas (*fig. 10.14*):

- *Zona periférica*. Esta zona consiste en la membrana celular cubierta por una gruesa capa superficial de glucocáliz. El glucocáliz está compuesto por glucoproteínas, glucosaminoglucanos y varios factores de



FIGURA 10.12. Microfotografía electrónica de un monocito maduro humano. La escotadura nuclear es muy pronunciada y junto a ella se ven un centríolo (*C*) y varias cisternas del Golgi (*G*). Los pequeños gránulos oscuros son gránulos azurófilos, los lisosomas (*L*) de la célula. Las estructuras un poco más grandes y menos densas son mitocondrias (*M*). 22 000 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.) **Círculo del ángulo inferior derecho.** Monocito de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 ×.

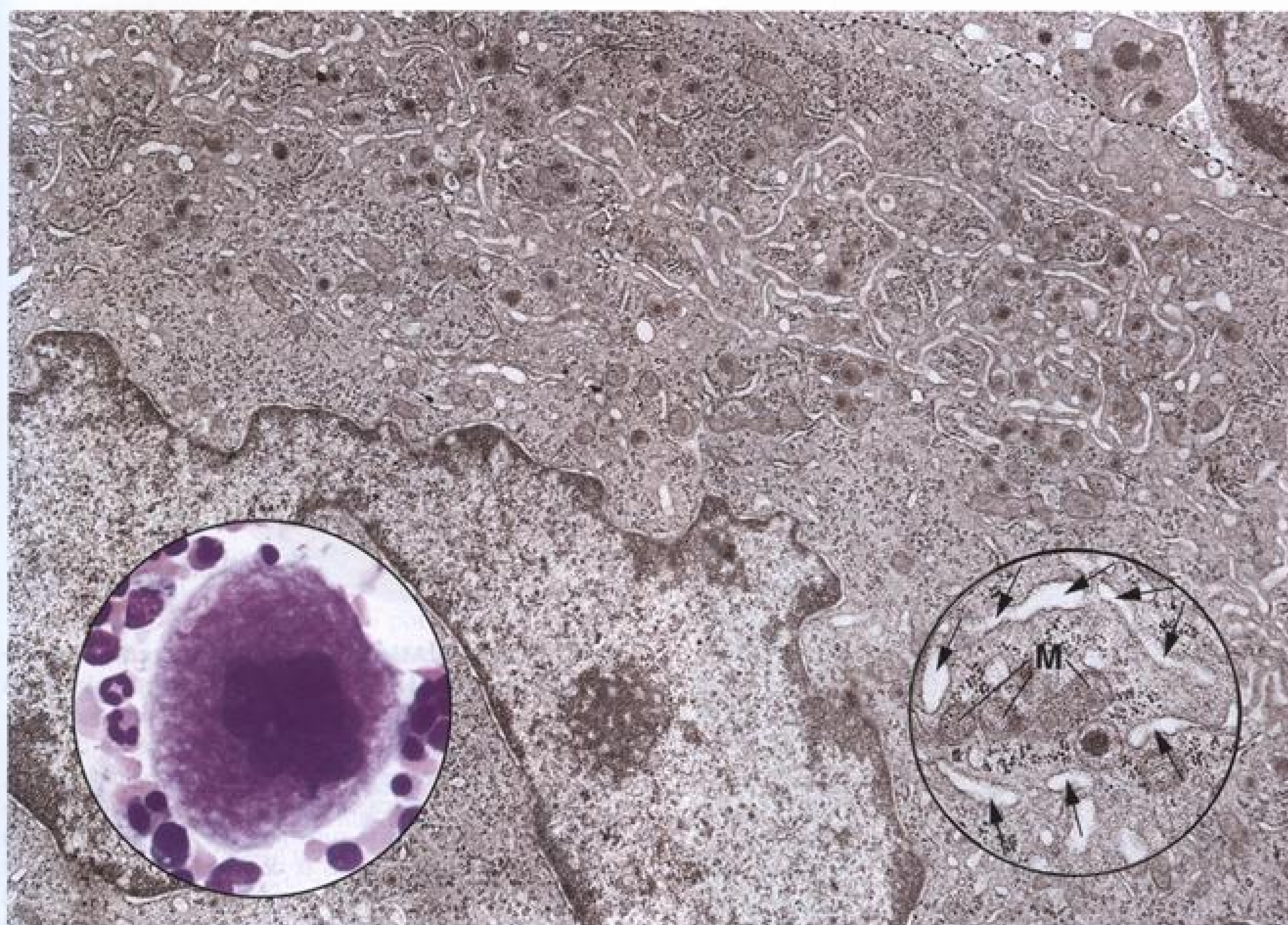
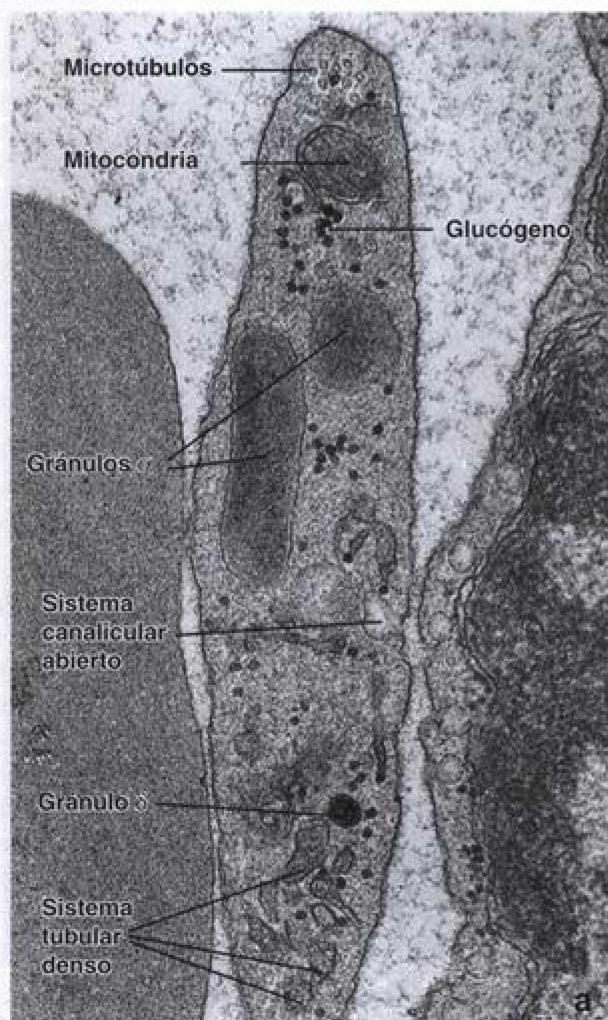


FIGURA 10.13. Microfotografías óptica y electrónica de un megacariocito. En esta microfotografía electrónica se ve parte de un megacariocito de un corte de médula ósea que incluye dos lóbulos nucleares y un poco de citoplasma circundante. El límite de la célula está señalado por la *línea de puntos* (arriba, a la derecha). En el citoplasma aparecen indicios de plaquetogénesis en la forma de canales de demarcación paquetaria de distribución amplia. 13 000 ×. **Detalle de la derecha.** Más aumento de una porción de citoplasma que está casi completamente separada por los canales de demarcación plaquetaria (*flechas*). También se ven mitocondrias (*M*), un gránulo δ muy denso y partículas de glucógeno. Con fines de comparación, en la figura 10.14a se muestra una plaqueta circulante madura. 30 000 ×. **Círculo del ángulo inferior izquierdo.** Megacariocito completo de un extendido de médula ósea visto con el microscopio óptico. Su núcleo es multilobulado y está replegado sobre sí mismo, de modo que su contorno es irregular. Las características "espumosas" del citoplasma periférico del megacariocito son el producto de la segmentación que está ocurriendo para formar las plaquetas. Las células más pequeñas que lo rodean pertenecen a las otras series hemopoyéticas medulares. 1 000 ×.

la coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo. Las glucoproteínas integrales de la membrana actúan como receptores para la función plaquetaria.

- *Zona estructural*. Esta zona está compuesta por microtúbulos, filamentos de actina, miosina y proteínas fijadoras de actina (ABP) que forman una red de sostén para la membrana plasmática. Justo por debajo de la red de filamentos de actina están los microtúbulos que se reúnen en un haz de 8 a 24 unidades. Los microtúbulos se hallan dispuestos en forma circunferencial y tienen como función mantener la forma de disco de la plaqueta.
- *Zona de orgánulos*. Esta zona ocupa el centro de la plaqueta y contiene mitocondrias, peroxisomas, partículas de glucógeno y por lo menos tres tipos de gránulos dispersos en el citoplasma. Los más abundantes son los ***gránulos α*** (300 a 500 nm de diámetro), que contienen principalmente fibrinógeno, factores de la coagulación, plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El contenido de estos gránulos desempeña un papel importante en la fase inicial de la reparación vascular, la coagulación sanguínea y la aglomeración plaquetaria. Los ***gránulos δ***, menos abundantes, más pequeños y de una densidad mayor, contienen principalmente adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e histamina que facilitan la adhesión plaquetaria



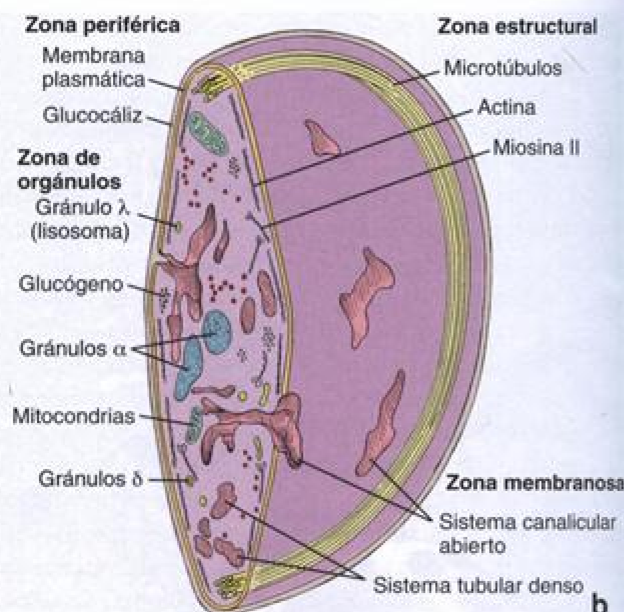


FIGURA 10.14. Microfotografía electrónica y diagrama de una plaqueta. a. Microfotografía electrónica con gran aumento de una plaqueta situada entre un eritrocito (a la izquierda) y una célula endotelial (a la derecha). Entre las estructuras visibles se encuentran una mitocondria, microtúbulos, una única silueta del sistema canalicular abierto que comunica con la superficie, elementos del sistema tubular denso, los gránulos α de densidad moderada, un único gránulo δ muy denso y partículas de glucógeno. Los microfilamentos no son conspicuos sobre la matriz de fondo de la plaqueta. **b.** Diagrama de una plaqueta que ilustra los componentes de las cuatro zonas estructurales.

y la vasoconstricción en el sitio de la lesión vascular. Los ***gránulos λ*** son semejantes a los lisosomas que se hallan en otras células y contienen varias enzimas hidrolíticas. El contenido de los gránulos λ actúa en la reabsorción del coágulo durante las etapas avanzadas de la reparación vascular.

- *Zona membranosa.* Esta zona está compuesta por dos tipos de canales membranosos. ***El sistema canalicular abierto*** (***OCS***), el primer tipo, es un resto rudimentario de los canales de demarcación plaquetaria y consiste sólo en membrana que no participó en la subdivisión del citoplasma del megacariocito. En efecto, son invaginaciones de la membrana plasmática hacia el interior del citoplasma. El ***sistema tubular denso*** (***DTS***), el segundo tipo, contiene un material electrondenso originado en el retículo endoplasmático rugoso del megacariocito que sirve como sitio de depósito para iones calcio. Los canales del DTS no están en comunicación con la superficie de la plaqueta; sin embargo, el OCS y el DTS se fusionan en diversas regiones de la plaqueta para formar complejos membranosos que tienen importancia en la regulación de la concentración intraplaquetaria del calcio.

Las plaquetas actúan en la vigilancia continua de los vasos sanguíneos, la formación de coágulos de sangre y la reparación del tejido lesionado

Las plaquetas intervienen en varios aspectos de la hemostasia (detención de la hemorragia). Inspeccionan constantemente el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en busca de brechas o roturas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo se lesiona o se rompe las plaquetas se adhieren al tejido conjuntivo expuesto en el sitio del daño. La adhesión de las plaquetas desencadena su desgranulación y la liberación de ***serotonina***, ***ADP*** y ***tromboxano A_2***.

La serotonina es un vasoconstrictor potente que causa la contracción de las células musculares lisas de los vasos, con lo cual se reduce el flujo sanguíneo local en el sitio de la lesión. El ADP y el tromboxano A_2 son responsables de la aglomeración plaquetaria adicional para formar un ***tapón hemostático primario***. Luego, la masa de plaquetas aglomeradas detiene la extravasación de la sangre.

Al mismo tiempo, las plaquetas activadas liberan el contenido de sus gránulos α y δ, que consiste en factores de la coagulación como el ***factor tromboplástico***

plaquetario **(*PF*$_3$)**, y serotonina adicional, entre otras sustancias.

El glucocáliz plaquetario provee una superficie de reacción para la conversión del fibrinógeno soluble en fibrina. Entonces la fibrina forma una red laxa sobre el tapón inicial y se estabiliza aun más con enlaces cruzados covalentes que producen una aglomeración densa de las fibras. En la red quedan atrapadas plaquetas y eritrocitos. El tapón plaquetario inicial se transforma en el coágulo definitivo, llamado ***tapón hemostático secundario***, por la acción de factores hísticos adicionales secretados por las células del vaso sanguíneo lesionado.

Después de la formación del coágulo definitivo las plaquetas causan su retracción, lo que probablemente ocurra por la acción de la actina y la miosina que hay en la zona estructural de la plaqueta. La contracción del coágulo permite el retorno del flujo sanguíneo normal a través del vaso. Por último, una vez que ha cumplido su propósito, el coágulo es lisado por la plasmina, una enzima fibrinolítica que circula en el plasma en una forma inactiva llamada plasminógeno. Las enzimas hidrolíticas liberadas desde los gránulos λ contribuyen en este proceso. El activador para la conversión del plasminógeno, el ***activador del plasminógeno de los tejidos*** (***TPA***), deriva principalmente de las células endoteliales. Una forma sintética del TPA se utiliza en la actualidad como tratamiento de urgencia para minimizar el daño causado por las apoplejías debidas a coágulos.

Una función adicional de las plaquetas es contribuir a la reparación de los tejidos lesionados más allá del vaso mismo. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) liberado desde los gránulos α estimula a las células musculares lisas y a los fibroblastos para que se dividan y permitan la reparación de los tejidos.

FORMACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA SANGRE (HEMOPOYESIS)

La ***hemopoyesis*** (o hematopoyesis) comprende la ***eritropoyesis***, la ***leucopoyesis*** y la ***trombopoyesis*** (formación de las plaquetas) (*cuadro 10.4*). Las células y los elementos figurados de la sangre tienen una vida limitada; se producen y destruyen de manera continua. Tanto los eritrocitos (vida media de 120 días) como las plaquetas (vida media de 10 días) de los seres humanos pasan toda su vida en la sangre circulante. Los leucocitos, en cambio, abandonan la circulación poco tiempo después de haberla alcanzado en la médula ósea y pasan la mayor parte de su vida de longitud variable (y realizan todas sus funciones) en los tejidos.

En el adulto los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos y las plaquetas se forman en la médula ósea roja; los linfocitos también se generan en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos. Para estudiar las etapas de la hemopoyesis se prepara un extendido de médula ósea de manera similar a la descrita en la página 271 para la preparación de un frotis de sangre periférica.

La hemopoyesis se inicia en las primeras semanas del desarrollo embrionario

Durante la vida fetal tanto los eritrocitos como los leucocitos se forman en varios órganos antes de la diferenciación de la médula ósea. La primera etapa o ***fase del saco vitelino*** de la hemopoyesis comienza en la tercera semana de la gestación y se caracteriza por la aparición de ***"islotes sanguíneos"*** en la pared del saco vitelino del embrión. En la segunda etapa o ***fase hepática***, en los comienzos del desarrollo fetal, los focos o centros hemopoyéticos aparecen en el hígado (*fig. 10.15*). La hemopoyesis en estos sitios está limitada principalmente a las células eritroides, aunque en el hígado se produce algo de leucopoyesis. El hígado es el principal órgano hemopoyético fetal durante el segundo trimestre de la gestación. La tercera etapa o ***fase medular ósea*** de la eritropoyesis y la leucopoyesis fetal ocurre en la médula ósea roja (y en otros tejidos linfáticos) y comienza en el segundo trimestre del embarazo. Después del nacimiento la hemopoyesis sólo ocurre en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos, igual que en el adulto (*fig. 10.16*). Los precursores tanto de las células sanguíneas como de las células germinales tienen su origen en el saco vitelino.

Teoría monofilética de la hemopoyesis

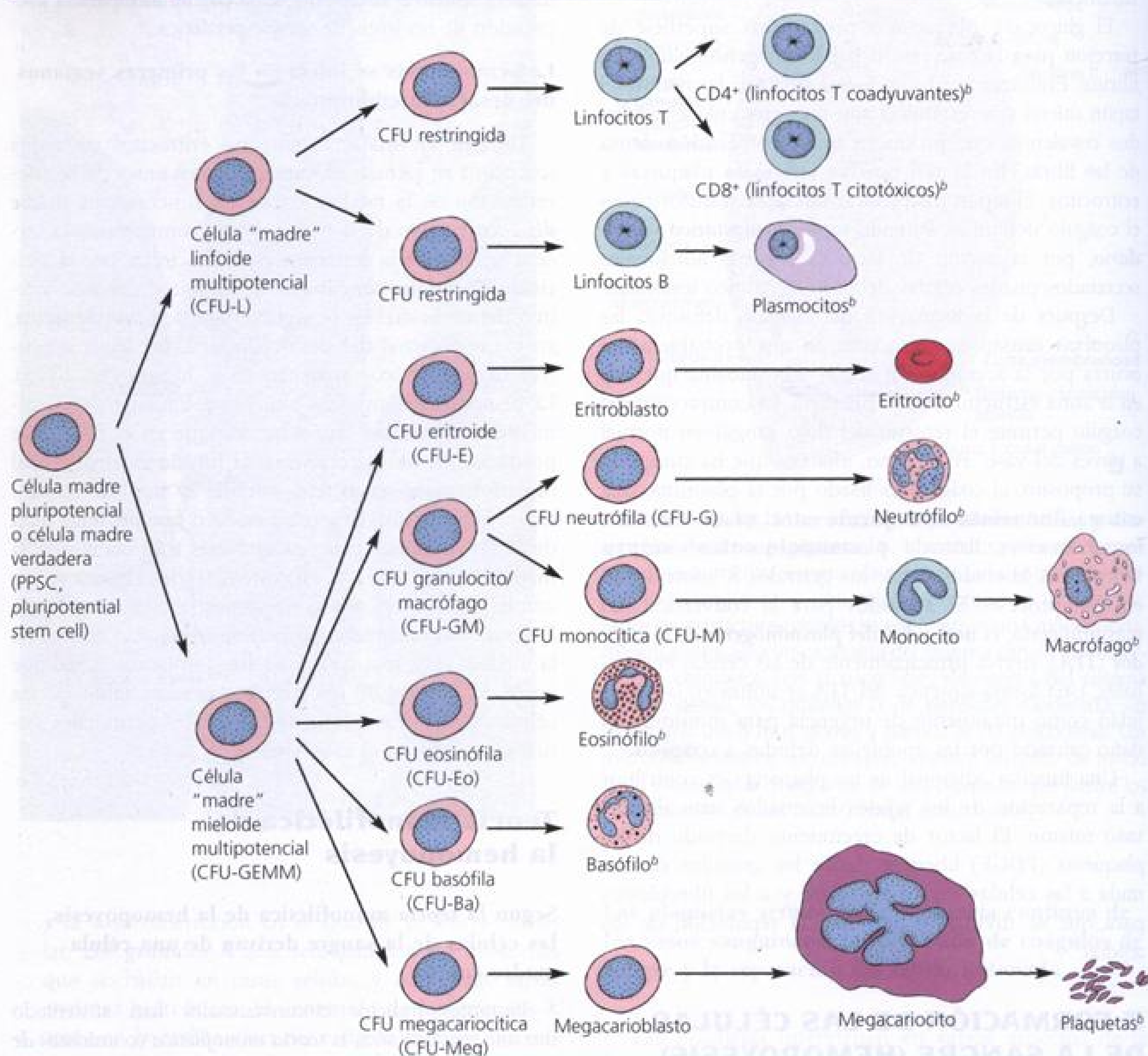
Según la teoría monofilética de la hemopoyesis, las células de la sangre derivan de una célula madre común

Bastantes indicios circunstanciales han sustentado durante muchos años la ***teoría monofilética*** (o ***unicista***) ***de la hemopoyesis***, según la cual todas las células sanguíneas derivan de una célula madre común. Esta teoría se opone a la teoría polifilética, según la cual cada tipo celular de la sangre tiene su propia célula madre. Los indicios decisivos para convalidar la teoría monofilética provienen del aislamiento y la demostración de la ***célula madre pluripotencial*** (***PPSC*** = *p*luripotential *s*tem *c*ell), un nombre descriptivo utilizado para designar a la célula madre hemopoyética que da origen a todas las demás células madres progenitoras. Estas células madres progenitoras están definidas por la presencia de la proteína marcadora superficial $CD34^+$. Las PPSC no pueden identificarse por su morfología con el microscopio.

Una PPSC da origen a múltiples unidades formadoras de colonias (CFU)

Como ya se mencionó, PPSC es un nombre que se

CUADRO 10.4 Hemopoyesis[a]



[a]Este cuadro incluye los conceptos más recientes sobre una célula madre pluripotencial, unidades formadoras de colonias (CFU) multipotenciales y CFU restringidas. Las citocinas (incluidos los factores de crecimiento hemopoyético) pueden actuar y en efecto actúan de manera individual o conjunta en cualquier momento del proceso desde la primera célula madre hasta la célula sanguínea o conjuntiva madura.

[b]Células funcionales maduras en la sangre, la médula ósea o el tejido conjuntivo.

usa para designar a la célula básica de la hemopoyesis. Las descendientes de esta célula se diferencian en CFU-GEMM (la célula madre mieloide multipotencial) y CFU-L (la célula madre linfoide multipotencial). Luego la CFU-GEMM se diferencia en progenitoras de linaje específicas: CFU-E (una célula que da origen al linaje eritrocítico), CFU-GM (una célula que origina el linaje granulocítico neutrófilo y el linaje monocítico), CFU-Eo (una célula de la que derivarán los eosinófilos), CFU-Ba (una célula precursora de los basófilos) y CFU-Meg (una célula que da origen a los megacariocitos) (*cuadro 10.5*). La PPSC no sólo es capaz de diferenciarse en todos los linajes de las células de la sangre sino que también es capaz de autorrenovarse, es decir que el fondo común de células madre es autosustentable.

Tal vez la manera más sencilla de comenzar el estudio histológico de la hemopoyesis sea refiriéndose a las ilustraciones que aparecen en la *figura 10.17*. En esta figura se muestran las etapas de la hemopoyesis en las cuales con el microscopio óptico se pueden identificar tipos celulares característicos en un corte

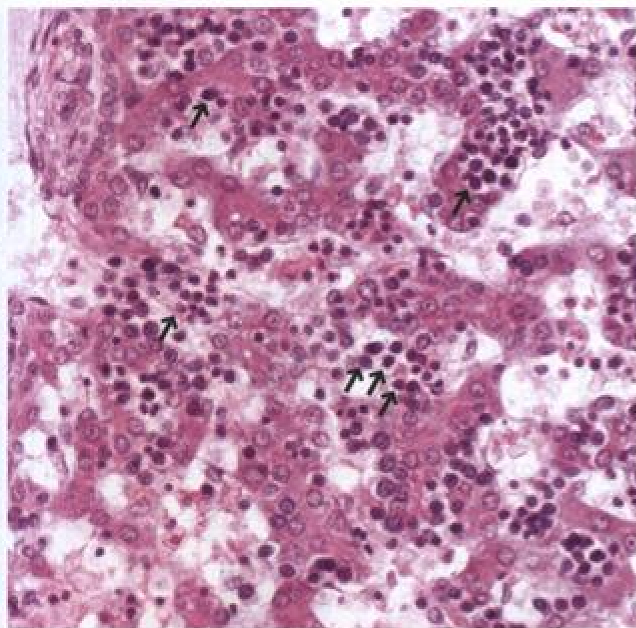


FIGURA 10.15. Etapa hepática de la hemopoyesis. Microfotografía de un corte de hígado fetal teñido con H-E que muestra una hemopoyesis activa. Los pequeños corpúsculos redondeados son en su mayoría núcleos de células de la serie eritroide (precursores de eritrocitos). Aunque es difícil de discernir, estas células están ubicadas entre los hepatocitos en desarrollo y la pared de los sinusoides vasculares. 350 ×.

histológico o un extendido de médula ósea. La hemopoyesis se inicia de un modo al parecer aleatorio cuando las células madre individuales comienzan a diferenciarse en uno de los linajes de células de la sangre. Las células madre tienen receptores superficiales para citocinas y factores de crecimiento específicos, incluidos los factores estimulantes de colonias, que ejercen una influencia directriz sobre su proliferación y su maduración hasta convertirse en linajes específicos.

Eritropoyesis (formación de los eritrocitos)

Los eritrocitos se desarrollan a partir de la célula madre mieloide multipotencial (CFU-GEMM) bajo la influencia de la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la IL-3 y la IL-4. La CFU-E, célula progenitora eritrocítica sensible a la eritropoyetina, da origen al primer precursor eritrocítico reconocible, el proeritroblasto.

La primera célula precursora reconocible de la eritropoyesis se llama proeritroblasto

El *proeritroblasto* es una célula relativamente grande que mide de 12 a 20 μm de diámetro. Contiene un núcleo esferoidal voluminoso con uno o dos nucléolos visibles. El citoplasma exhibe una basofilia leve como consecuencia de sus ribosomas libres. Si bien es reconocible, el proeritroblasto no se identifica con facilidad en los extendidos de médula ósea de rutina.

El eritroblasto basófilo es más pequeño que el proeritroblasto en el que se origina por división mitótica

El núcleo del ***eritroblasto basófilo*** es más pequeño (10 a 16 μm de diámetro) y cada vez más heterocromático con las mitosis sucesivas. El citoplasma exhibe una basofilia intensa por la gran cantidad de ribosomas libres (polirribosomas) que sintetizan hemoglobina. La acumulación de hemoglobina en la célula cambia gradualmente la reacción tintorial del citoplasma, de modo que comienza a teñirse con la eosina. En la etapa en la que el citoplasma muestra acidofilia (porque se tiñe la

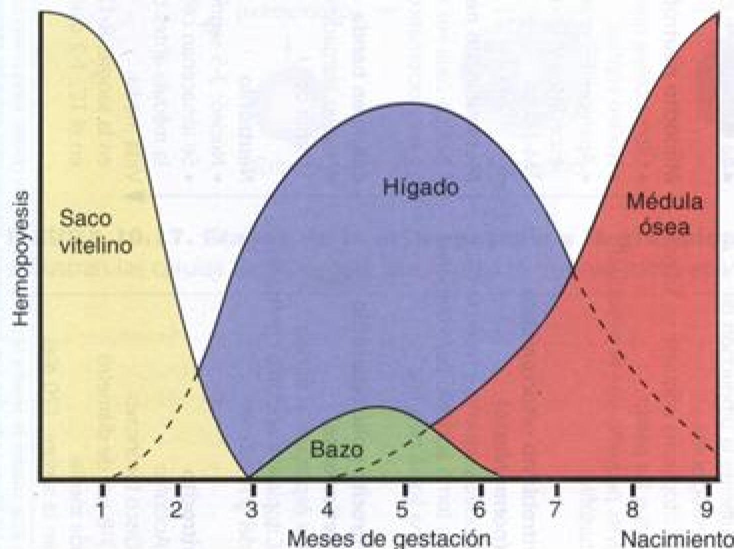
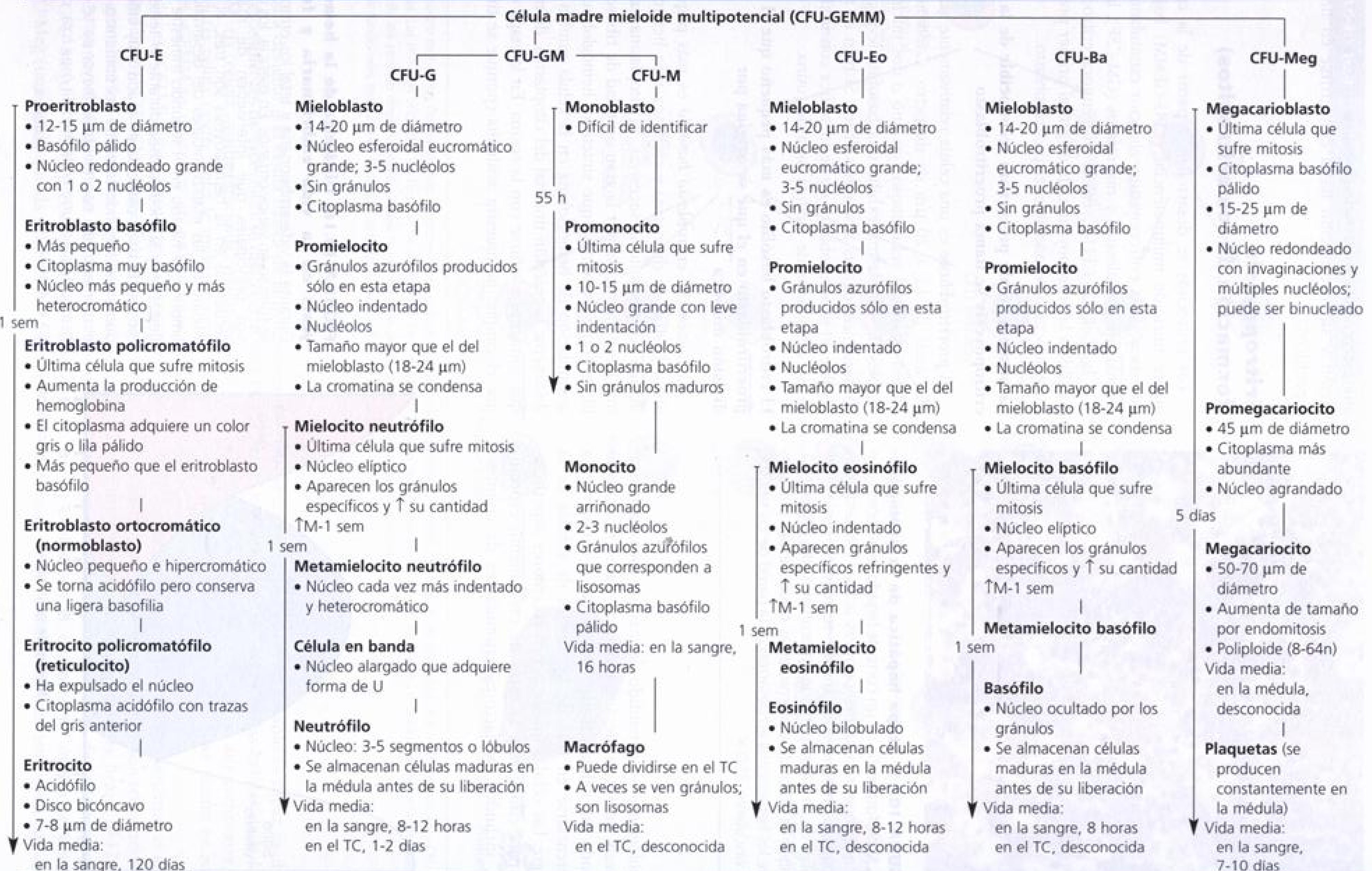


FIGURA 10.16. Dinámica de la hemopoyesis en la vida embrionaria y fetal. Durante la vida embrionaria y fetal los eritrocitos se forman en varios órganos. En esencia, los órganos principales que intervienen de manera secuencial en la hemopoyesis son tres: el saco vitelino en las etapas iniciales del desarrollo del embrión, el hígado en el segundo trimestre de la gestación y la médula ósea durante el tercer trimestre. El bazo participa en grado muy limitado durante el segundo trimestre del embarazo. Para el momento del nacimiento la mayor parte de la hemopoyesis ocurre en la médula ósea roja, como en el adulto.

CUADRO 10.5 **Maduración de la célula madre mieloide multipotencial (CFU-GEMM)**



Célula madre mieloide multipotencial (CFU-GEMM)

CFU-E

Proeritroblasto
- 12-15 µm de diámetro
- Basófilo pálido
- Núcleo redondeado grande con 1 o 2 nucléolos

Eritroblasto basófilo
- Más pequeño
- Citoplasma muy basófilo
- Núcleo más pequeño y más heterocromático

1 sem

Eritroblasto policromatófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Aumenta la producción de hemoglobina
- El citoplasma adquiere un color gris o lila pálido
- Más pequeño que el eritroblasto basófilo

Eritroblasto ortocromático (normoblasto)
- Núcleo pequeño e hipercromático
- Se torna acidófilo pero conserva una ligera basofilia

Eritrocito policromatófilo (reticulocito)
- Ha expulsado el núcleo
- Citoplasma acidófilo con trazas del gris anterior

Eritrocito
- Acidófilo
- Disco bicóncavo
- 7-8 µm de diámetro

Vida media:
en la sangre, 120 días

CFU-GM → **CFU-G**

Mieloblasto
- 14-20 µm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18-24 µm)
- La cromatina se condensa

Mielocito neutrófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo elíptico
- Aparecen los gránulos específicos y ↑ su cantidad

↑M-1 sem

1 sem

Metamielocito neutrófilo
- Núcleo cada vez más indentado y heterocromático

Célula en banda
- Núcleo alargado que adquiere forma de U

Neutrófilo
- Núcleo: 3-5 segmentos o lóbulos
- Se almacenan células maduras en la médula antes de su liberación

Vida media:
en la sangre, 8-12 horas
en el TC, 1-2 días

CFU-GM → **CFU-M**

Monoblasto
- Difícil de identificar

55 h

Promonocito
- Última célula que sufre mitosis
- 10-15 µm de diámetro
- Núcleo grande con leve indentación
- 1 o 2 nucléolos
- Citoplasma basófilo
- Sin gránulos maduros

Monocito
- Núcleo grande arriñonado
- 2-3 nucléolos
- Gránulos azurófilos que corresponden a lisosomas
- Citoplasma basófilo pálido

Vida media: en la sangre, 16 horas

Macrófago
- Puede dividirse en el TC
- A veces se ven gránulos; son lisosomas

Vida media:
en el TC, desconocida

CFU-Eo

Mieloblasto
- 14-20 µm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18-24 µm)
- La cromatina se condensa

Mielocito eosinófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo indentado
- Aparecen gránulos específicos refringentes y ↑ su cantidad

↑M-1 sem

1 sem

Metamielocito eosinófilo

Eosinófilo
- Núcleo bilobulado
- Se almacenan células maduras en la médula antes de su liberación

Vida media:
en la sangre, 8-12 horas
en el TC, desconocida

CFU-Ba

Mieloblasto
- 14-20 µm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18-24 µm)
- La cromatina se condensa

Mielocito basófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo elíptico
- Aparecen los gránulos específicos y ↑ su cantidad

↑M-1 sem

1 sem

Metamielocito basófilo

Basófilo
- Núcleo ocultado por los gránulos
- Se almacenan células maduras en la médula antes de su liberación

Vida media:
en la sangre, 8 horas
en el TC, desconocida

CFU-Meg

Megacarioblasto
- Última célula que sufre mitosis
- Citoplasma basófilo pálido
- 15-25 µm de diámetro
- Núcleo redondeado con invaginaciones y múltiples nucléolos; puede ser binucleado

Promegacariocito
- 45 µm de diámetro
- Citoplasma más abundante
- Núcleo agrandado

5 días

Megacariocito
- 50-70 µm de diámetro
- Aumenta de tamaño por endomitosis
- Poliploide (8-64n)

Vida media:
en la médula, desconocida

Plaquetas (se producen constantemente en la médula)

Vida media:
en la sangre, 7-10 días

En este cuadro se reseña la maduración de las células sanguíneas con las características histológicas en las diversas etapas, el tiempo de maduración y la vida media después de abandonar la médula ósea. Los tiempos indicados en las líneas verticales son los tiempos aproximados entre las etapas reconocibles. ↑M-1 sem indica aumento de la cantidad por mitosis durante 1 semana antes de que comience la diferenciación. TC significa tejido conjuntivo.

Mieloblasto

Promielocito

Proeritroblasto

Eritroblasto basófilo

Eritroblasto policromatófilo

Eritroblasto ortocromático (normoblasto)

Eritrocito policromatófilo (reticulocito)

Eritrocito

Mielocito neutrófilo

Metamielocito neutrófilo

Neutrófilo en banda

Neutrófilo

Mielocito eosinófilo

Metamielocito eosinófilo

Eosinófilo

Mielocito basófilo

Metamielocito basófilo

Basófilo

FIGURA 10.17. Etapas de la eritropoyesis y la granulopoyesis con tinción de tipo Romanowsky. Aquí se ilustran las células de la médula ósea humana normal como aparecerían en un extendido típico.

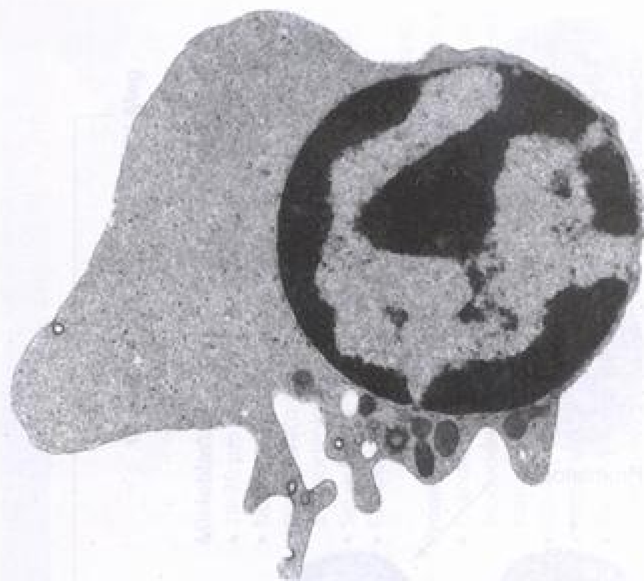


FIGURA 10.18. Microfotografía electrónica de un eritroblasto ortocromático (normoblasto). Aquí aparece la célula poco antes de que se produzca la expulsión nuclear. El citoplasma contiene un grupo de mitocondrias visibles justo debajo del núcleo y algunas vesículas pequeñas. La densidad citoplasmática relativa es producto del contenido de hemoglobina. Las finas partículas densas diseminadas por todo el citoplasma son ribosomas. 10 000 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.)

hemoglobina) y basofilia (porque se tiñen los ribosomas) la célula recibe el nombre de eritroblasto policromatófilo.

El eritroblasto policromatófilo tiene un citoplasma que exhibe tanto acidofilia como basofilia

Las reacciones tintoriales del ***eritroblasto policromatófilo*** se pueden mezclar para darle una coloración general gris o lila al citoplasma o pueden mantenerse separadas con regiones bien rosadas (acidófilas) y regiones de color púrpura (basófilas) definidas. El núcleo de la célula es más pequeño que el del eritroblasto basófilo y los grumos gruesos de heterocromatina se distribuyen en un modelo cuadriculado que contribuye a la identificación de este tipo celular.

El eritroblasto ortocromático se reconoce por su citoplasma bien acidófilo y su núcleo muy condensado

La siguiente etapa de la eritropoyesis es la que corresponde al ***eritroblasto ortocromático*** (***normoblasto***). Esta célula posee un núcleo pequeño, compacto e hipercromático. El citoplasma es eosinófilo por la gran cantidad de hemoglobina (*fig. 10.18*). Sólo es apenas más grande que un eritrocito maduro. En esta etapa el eritroblasto ortocromático ya no es capaz de dividirse.

El eritrocito policromatófilo o reticulocito ha expulsado su núcleo

El eritroblasto ortocromático pierde su núcleo porque es expulsado de la célula; una vez que ha ocurrido esto el producto celular resultante está listo para pasar a un sinusoide vascular de la médula ósea. El citoplasma retiene algunos polirribosomas capaces de seguir sintetizando hemoglobina. Estos polirribosomas imparten un grado leve de basofila al citoplasma, que por otra parte es eosinófilo, lo que explica el nombre de ***eritrocitos policromatófilos*** que reciben estos hematíes nuevos (*fig. 10.19*). Los polirribosomas de estos eritrocitos nuevos también pueden demostrarse mediante el uso de técnicas de coloración especiales, con las que aparecen agrupados en forma de estructuras reticulares. En consecuencia, los eritrocitos policromatófilos también se llaman ***reticulocitos***, una denominación mucho más difundida. En la sangre normal los reticulocitos (eritrocitos nuevos) constituyen del 1 al 2% del total de los hematíes. No obstante, si aumenta la cantidad de eritrocitos que pasan a la sangre desde la médula ósea (como sucede cuando el organismo trata de compensar una hemorragia por estimulación de la eritropoyesis), también aumenta la cantidad de reticulocitos.



FIGURA 10.19. Microfotografía electrónica de un reticulocito (eritrocito policromatófilo). Ya no hay núcleo y el citoplasma exhibe las características prolongaciones fimbriadas que aparecen inmediatamente después de la expulsión nuclear. Todavía se ven mitocondrias, endosomas tempranos y tardíos y ribosomas. 16 500 ×. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin.)

Recuadro 10.3 Correlación clínica: degradación de la hemoglobina e ictericia

Si la conjugación de la bilirrubina o su excreción hacia la bilis por parte del hígado es inhibida o si se produce la obstrucción del sistema de conductos biliares, la bilirrubina puede reingresar en la sangre y determinar que la piel y las mucosas adquieran una coloración amarillenta (el color amarillo es muy llamativo en la esclerótica del ojo). Este signo semiológico se llama ***ictericia***. La ictericia puede ser causada por la destrucción de los eritrocitos circulantes. Un ejemplo de este trastorno es la ***reacción transfusional hemolítica*** que se produce cuando se le administra a un paciente sangre con incompatibilidad ABO, en la mayoría de los casos por error administrativo. La hemólisis masiva de los eritrocitos transfundidos puede asociarse con complicaciones generalizadas graves como hipotensión (disminución de la tensión arterial), insuficiencia renal e incluso la muerte.

La ictericia también es característica de varias ***anemias hemolíticas*** que son consecuencia de trastornos hereditarios de los eritrocitos (p. ej., esferocitosis hereditaria) o de factores externos como microorganismos patógenos, venenos de animales, sustancias químicas o productos farmacéuticos. En los neonatos es común la aparición de cierta ictericia (***ictericia fisiológica***) causada por la ineficacia del sistema conjugador de bilirrubina del hígado neonatal.

Cinética de la eritropoyesis

Las mitosis ocurren en los proeritroblastos, los eritroblastos basófilos y los eritroblastos policromatófilos

En cada una de estas etapas del desarrollo el eritroblasto se divide varias veces. Para que la progenie de un eritroblasto recién formado llegue a la circulación hace falta alrededor de una semana. Casi todos los eritrocitos son liberados hacia la circulación no bien se han formado; la médula ósea no es un sitio de almacenamiento eritrocítico. La formación y la liberación de los eritrocitos están reguladas por la ***eritropoyetina***, una hormona glucoproteica de 34 kDa sintetizada y secretada por el riñón en respuesta a una disminución de la concentración de oxígeno en la sangre. La eritropoyetina actúa sobre los receptores específicos expresados en la superficie de las CFU-E.

En los seres humanos los eritrocitos tienen una vida media de alrededor de 120 días

Cuando los eritrocitos alcanzan los cuatro meses de vida se vuelven viejos. El sistema macrofágico del bazo, la médula ósea y el hígado fagocita y degrada los eritrocitos viejos. El grupo ***hemo*** y las ***globinas*** se disocian y estas últimas se hidrolizan a aminoácidos que reingresan en el fondo común metabólico para ser reutilizados. El hierro del grupo hemo se libera, ingresa en el fondo común de depósito de hierro en el bazo en la forma de ***hemosiderina*** o ***ferritina*** y se almacena para volver a ser utilizado en la síntesis de hemoglobina. El resto del grupo hemo de la molécula de hemoglobina se degrada parcialmente a ***bilirrubina***, que se une a la albúmina, se libera a la circulación y se transporta hacia el hígado, en donde es conjugada para ser excretada a través de la vesícula biliar como el ***glucurónido de bilirrubina*** de la bilis.

Granulopoyesis (formación de los granulocitos)

Los neutrófilos se originan en la célula madre mieloide multipotencial (CFU-GEMM), que es inducida a diferenciarse en CFU-GM por citocinas como el GM-CSF, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la IL-3. En el proceso de maduración el neutrófilo atraviesa seis etapas identificables por la morfología: mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, célula en banda y neutrófilo maduro. Los eosinófilos y los basófilos sufren una maduración con etapas morfológicas semejantes a las de los neutrófilos. Los tres linajes tienen su origen en la célula multipotencial CFU-GEMM. Esta célula es inducida por el GM-CSF, la IL-3 y la IL-5 a diferenciarse en CFU-Eo, que por último madura y se convierte en eosinófilo. La falta de IL-5 determina que la célula madre se diferencie en CFU-Ba, que madura hasta convertirse en basófilo. Los precursores eosinófilos o basófilos no pueden diferenciarse morfológicamente de los precursores neutrófilos con el microscopio óptico hasta que las células alcanzan la etapa de mielocito, cuando aparecen los gránulos específicos.

Los mieloblastos son las primeras células reconocibles que inician el proceso de la granulopoyesis

El ***mieloblasto*** es la primera célula precursora del neutrófilo que puede reconocerse en la médula ósea. Posee un núcleo esferoidal eucromático grande con 3 a 5 nucléolos. Mide de 14 a 20 μm de diámetro y posee una relación nucleocitoplasmática alta (es decir que el núcleo ocupa una gran parte del volumen celular). La pequeña cantidad de citoplasma agranular es intensamente basófila. Con frecuencia se ve una región yuxtanuclear poco teñida que corresponde al aparato de Golgi. El mieloblasto se convierte en promielocito.

Los promielocitos son las únicas células que producen gránulos azurófilos

El *promielocito* posee un núcleo esferoidal grande y gránulos azurófilos (primarios) en su citoplasma. Estos gránulos se generan sólo en los promielocitos; las células en las etapas ulteriores de la granulopoyesis no producen gránulos azurófilos. Por esta razón, la cantidad de gránulos azurófilos se reduce con cada división del promielocito y su progenie. Los promielocitos no tienen subtipos. El reconocimiento de los linajes neutrófilo, eosinófilo y basófilo sólo es posible en la siguiente etapa, la de mielocito, cuando comienzan a formarse los gránulos específicos (secundarios) y terciarios.

Los mielocitos son los primeros en exhibir gránulos específicos

Los *mielocitos* comienzan con un núcleo más o menos esferoidal que cada vez se torna más hipercromático y adquiere una indentación o escotadura bien definida durante las divisiones ulteriores. Los gránulos específicos empiezan a surgir de la superficie convexa del aparato de Golgi, mientras que los gránulos azurófilos se hallan en el lado cóncavo. El significado de esta separación no se conoce. Los mielocitos continúan dividiéndose y dan origen a los metamielocitos.

El metamielocito es la etapa en la cual se pueden identificar bien los linajes de neutrófilos, eosinófilos y basófilos por la presencia de muchos gránulos específicos

En el citoplasma de cada metamielocito hay unos pocos centenares de gránulos y los gránulos específicos de cada linaje superan en cantidad a los gránulos azurófilos. En los neutrófilos esta proporción entre los gránulos específicos e inespecíficos (azurófilos) es más o menos de 2 a 1. El núcleo se torna más heterocromático y la indentación se torna más profunda hasta alcanzar una forma nuclear arriñonada. En teoría, la etapa de metamielocito de la granulopoyesis es seguida por la etapa de banda o cayado y luego por la etapa de granulocito segmentado. Si bien estas etapas son obvias en la serie neutrófila (véase después), es infrecuente encontrarlas, si acaso se las encuentra, en las series eosinófila y basófila, en las cuales la siguiente etapa del desarrollo que se reconoce con facilidad es la de *eosinófilo maduro* y *basófilo maduro*, respectivamente.

En la serie neutrófila la célula en banda (célula en cayado) es anterior al desarrollo de los primeros lóbulos nucleares discernibles

El núcleo de la *célula en banda* (*célula en cayado*) es alargado, curvo y de un ancho casi uniforme, lo que le da el aspecto de una herradura. Más tarde aparecen constricciones en el núcleo de estas células en banda y se tornan más prominentes hasta que se pueden reconocer dos a cuatro lóbulos nucleares; la célula se considera entonces un neutrófilo maduro, también denominado *leucocito polimorfonuclear neutrófilo* o *neutrófilo segmentado*. Aunque casi siempre es bajo (0 a 3%), el porcentaje de células en banda en la circulación puede aumentar en casos de inflamación y de infección agudas o crónicas.

Cinética de la granulopoyesis

La división celular en la granulopoyesis cesa al final de la etapa de mielocito

La fase mitótica de la granulopoyesis dura alrededor de una semana. La fase posmitótica –de metamielocito a granulocito maduro– también dura más o menos una semana. El tiempo que tarda la mitad de los neutrófilos segmentados circulantes en abandonar la sangre periférica es de unas 6 a 8 horas. Los neutrófilos salen aleatoriamente de la sangre, es decir que un neutrófilo dado puede circular durante pocos minutos o hasta 16 horas antes de introducirse en el tejido conjuntivo perivascular.

Los neutrófilos viven de 1 a 2 días en el tejido conjuntivo, después de lo cual son destruidos por apoptosis y luego fagocitados por los macrófagos. Además, una gran cantidad de neutrófilos se pierde por migración hacia la luz del tubo digestivo, desde donde son eliminados junto con la heces. Como consecuencia del modo en que se liberan los neutrófilos desde la médula ósea, esta suele contener una cantidad de neutrófilos maduros y semimaduros alrededor de cinco veces mayor que la que hay en la circulación. Este fondo común de reserva libera neutrófilos hacia la circulación en forma constante y es abastecido por células en proceso de maduración. Los neutrófilos de reserva pueden ser liberados bruscamente en respuesta a un cuadro de inflamación, a una infección o al ejercicio intenso. El proceso hemopoyético completo se reseña en el cuadro 10.5.

En el compartimiento vascular también hay un reservorio de neutrófilos. Esta reserva consiste en un fondo común libre circulante y un fondo común de neutrófilos marginados, este último contenido en los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Los neutrófilos se adhieren al endotelio de un modo similar a como lo hacen antes de abandonar la vasculatura en los sitios de lesión o infección (véase p. 275). En cambio, los neutrófilos marginados normales se adhieren de manera laxa al endotelio a través de la acción de las selectinas y pueden ser reclutados con mucha rapidez. Están en equilibrio dinámico con el fondo común circulante.

Las citocinas son hormonas glucoproteicas y factores estimulantes que regulan todas las etapas de la hemopoyesis

Además de lograr la identificación de los diversos tipos de células progenitoras y precursoras varios estudios recientes han conseguido identificar y comenzar a caracterizar gran cantidad de glucoproteínas que actúan



como hormonas circulantes y como mediadores locales para regular la hemopoyesis y la diferenciación de los tipos celulares específicos (cuadro 10.6). Un factor, la ***eritropoyetina*** ya mencionada, regula el desarrollo de los eritrocitos. Otras sustancias, denominadas en forma colectiva ***factores estimulantes de colonias*** (***CSF***), se subclasifican de acuerdo con las células o grupos de células específicas que afectan. Entre estos factores aislados recientemente los caracterizados de un modo más completo son varios que estimulan la formación de granulocitos y macrófagos: ***GM-CSF***, ***G-CSF*** y ***M-CSF*** (***factor estimulante de colonias de macrófagos***). Las ***interleucinas***, producidas por los linfocitos, actúan sobre otros leucocitos y sus progenitores. La ***IL-3*** es una citocina que parece afectar a la mayoría de las CFU e incluso a células con diferenciación terminal. Cualquier citocina particular puede actuar en una etapa de la hemopoyesis o más y puede afectar la división celular, la diferenciación o la función de las células. Estos factores son sintetizados por muchos tipos celulares diferentes, entre los que se encuentran las células renales (eritropoyetina), los linfocitos T (IL-3), las células endoteliales (IL-6), las células adventicias de la médula ósea (IL-7) y los macrófagos (los CSF que afectan el desarrollo de los granulocitos y los macrófagos).

El aislamiento, la caracterización, la elaboración y la investigación clínica de las citocinas para el tratamiento de enfermedades humanas forman parte de una actividad a la que la floreciente industria biotecnológica destina importantes recursos. Ya se usan en la práctica clínica varias citocinas hemopoyéticas y linfopoyéticas elaboradas mediante tecnología de DNA recombinante (p. ej., eritropoyetina, G-CSF, GM-CSF e IL-3). Otras más están en activo proceso de investigación.

Monocitopoyesis (formación de los monocitos)

La célula madre mieloide multipotencial (CFU-GEMM) también da origen a las células que siguen la línea de desarrollo de monocito-macrófago

Los monocitos se producen en la médula ósea a

CUADRO 10.6 Citocinas hemopoyéticas. Sus fuentes y células diana[a]

Citocina	Símbolo	Fuente	Diana
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	GM-CSF	Linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos	CFU-GEMM, CFU-E, CFU-GM, CFU-Eo, CFU-Ba, CFU-Meg, todos los granulocitos, eritrocitos
Factor estimulante de colonias de granulocitos	G-CSF	Células endoteliales, monocitos	CFU-E, CFU-GM, CFU-Eo, CFU-Ba, CFU-Meg
Factor estimulante de colonias de monocitos	M-CSF	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y adventicias	CFU-GM, CFU-M, monocitos, macrófagos, osteoclastos
Eritropoyetina	EPO	Riñón, hígado	CFU-E, CFU-GEMM
Trombopoyetina	TPO	Médula ósea	CFU-Meg, megacariocitos
Interferón γ	IFN-γ	Linfocitos T CD4+, linfocitos NK	Linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK, neutrófilos, monocitos
Interleucina 1	IL-1	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Linfocitos T CD4+, linfocitos B
Interleucina 2	IL-2	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK
Interleucina 3	IL-3	Linfocitos T CD4+	CFU-GEMM, CFU-E, CFU-GM, CFU-Eo, CFU-Ba, CFU-Meg, todos los granulocitos, células eritroides
Interleucina 4	IL-4	Linfocitos T CD4+, mastocitos	Linfocitos B, linfocitos T, mastocitos
Interleucina 5	IL-5	Linfocitos T CD4+	CFU-Eo, eosinófilos, linfocitos B
Interleucina 6	IL-6	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T	CFU-GEMM, CFU-E, CFU-GM, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, hepatocitos
Interleucina 7	IL-7	Células adventicias de la médula ósea	Linfocitos pre-B y pre-T iniciales
Interleucina 8	IL-8	Macrófagos, células endoteliales	Linfocitos T, neutrófilos
Interleucina 9	IL-9	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T CD4+, CFU-GEMM, CFU-E
Interleucina 10	IL-10	Macrófagos, linfocitos T	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK
Interleucina 11	IL-11	Macrófagos	CFU-GEMM, CFU-E, CFU-GM, linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, megacariocitos

[a]Las citocinas hemopoyéticas incluyen factores estimulantes de colonias (CSF), interleucinas y factores inhibidores. Casi todas son glucoproteínas con una cadena polipeptídica básica de alrededor de 20 kDa. Prácticamente todas actúan sobre células madre (stem cells), unidades formadoras de colonias (CFU), células formadoras de colonias (CFC), células comprometidas o predestinadas, células en proceso de maduración y células maduras. En consecuencia, las dianas que se mencionan en este cuadro son líneas celulares más que células individuales.

partir de una célula madre bipotencial (CFU-GM) que puede madurar hasta convertirse en monocitos o en neutrófilos. La diferenciación y el desarrollo de la CFU-GM hasta su conversión en monocitos es estimulada por el GM-CSF, la IL-3 y el M-CSF. Los precursores monocíticos en la médula ósea son los ***monoblastos*** y los ***promonocitos***. Los promonocitos de división rápida constituyen alrededor de la mitad de las células progenitoras de este linaje en la médula ósea. La otra mitad parece corresponder a promonocitos que sufren una división lenta y sirven como población de reserva de células progenitoras. La transformación de la CFU-GM en monocito tarda alrededor de 55 horas y los monocitos permanecen en la circulación por sólo unas 16 horas antes de emigrar hacia los tejidos, en donde se diferencian en macrófagos. La duración de la vida de los macrófagos todavía no se ha dilucidado.

Trombocitopoyesis (formación de las plaquetas)

Las plaquetas también derivan de la célula madre mieloide multipotencial (CFU-GEMM), que se diferencia en la célula CFU-Meg predestinada a convertirse en megacariocito

Las plaquetas se forman en la médula ósea como productos de una célula derivada de la misma célula madre multipotencial (CFU-GEMM) que da origen a las series eritrocítica y granulocítica. Bajo la influencia del GM-CSF y la IL-3 esta célula madre se diferencia en la CFU-Meg, que está predestinada a continuar desarrollándose hasta convertirse en ***megacarioblasto*** (***megacariocitoblasto***). El megacarioblasto que surge de esta CFU-Meg es una célula grande (de más o menos 30 μm de diámetro) con un núcleo no lobulado. En esta etapa no hay indicios de formación plaquetaria. El megacarioblasto sufre ***endomitosis*** sucesivas, es decir que los cromosomas se duplican pero no hay cariocinesis ni citocinesis. Con la estimulación hormonal de la ***trombopoyetina*** la ploidía aumenta de $8n$ a $64n$ antes de que cese la replicación cromosómica. La célula se convierte entonces en un megacariocito formador de plaquetas, una célula de 50 a 70 μm de diámetro con un núcleo multilobulado complejo y gránulos azurófilos dispersos. Tanto el núcleo como la célula aumentan de tamaño en proporción a la ploidía celular. Con el MET en estas células también se ven centríolos múltiples y varios aparatos de Golgi.

Cuando se examina la médula ósea en un extendido, una gran parte del citoplasma periférico del megacariocito se ve lleno de campos de plaquetas. Si se usa el MET el citoplasma periférico del megacariocito parece estar dividido en pequeños compartimientos por invaginaciones de la membrana plasmática. Como ya se mencionó, estas invaginaciones forman los canales de demarcación plaquetaria (véase fig. 10.13).

Linfopoyesis (formación de los linfocitos)

Las células madre linfoides multipotenciales (CFU-L) también se originan en la médula ósea

Aunque los linfocitos proliferan continuamente en los órganos linfáticos periféricos, su fuente sigue siendo la médula ósea. La progenie de las ***células madre linfoides multipotenciales*** (***CFU-L***) destinada a convertirse en linfocitos T abandona la médula ósea y se traslada hacia el timo, en donde completa su diferenciación y su "educación" de célula tímica (véase cap. 14, Sistema linfático). Luego vuelve a la circulación en la forma de linfocitos T pequeños de vida larga. En los mamíferos las células destinadas a convertirse en linfocitos B se originan en órganos bursaequivalentes como la médula ósea, el tejido linfático asociado con el intestino (GALT) y el bazo. No obstante, la médula ósea es el sitio primario de la linfopoyesis en los mamíferos. Los linfocitos constituyen hasta el 30% de todas las células nucleadas de la médula ósea.

Los precursores de los linfocitos pequeños en la médula ósea se denominan ***células transicionales***. Apenas más grandes que los linfocitos, también exhiben un fino reborde de citoplasma alrededor del núcleo y pocos orgánulos. El núcleo contiene un fino reticulado cromatínico poco teñido. Aunque para los seres humanos no hay cifras disponibles, se calcula que en la médula ósea del ratón se producen diariamente hasta 10^8 linfocitos pequeños. Esta producción y diferenciación de los linfocitos se comentan con más detalles en el capítulo 14 (Sistema linfático).

MÉDULA ÓSEA

La médula ósea roja se halla enteramente dentro de los huesos, tanto en la cavidad medular de los huesos largos de los jóvenes como en los espacios que hay entre las trabéculas del hueso esponjoso

La médula ósea está compuesta por vasos sanguíneos, estructuras vasculares especializadas que reciben el nombre de ***sinusoides*** y una malla o red esponjosa de células hemopoyéticas. En los cortes las células hemopoyéticas parecen formar "cordones" entre los sinusoides o entre los sinusoides y el hueso.

El sinusoide de la médula ósea roja es una unidad vascular singular. Está ubicado en la posición que normalmente ocupa un capilar, es decir que está interpuesto entre arterias y venas. Se cree que deriva de vasos que han irrigado el tejido óseo cortical. Los sinusoides

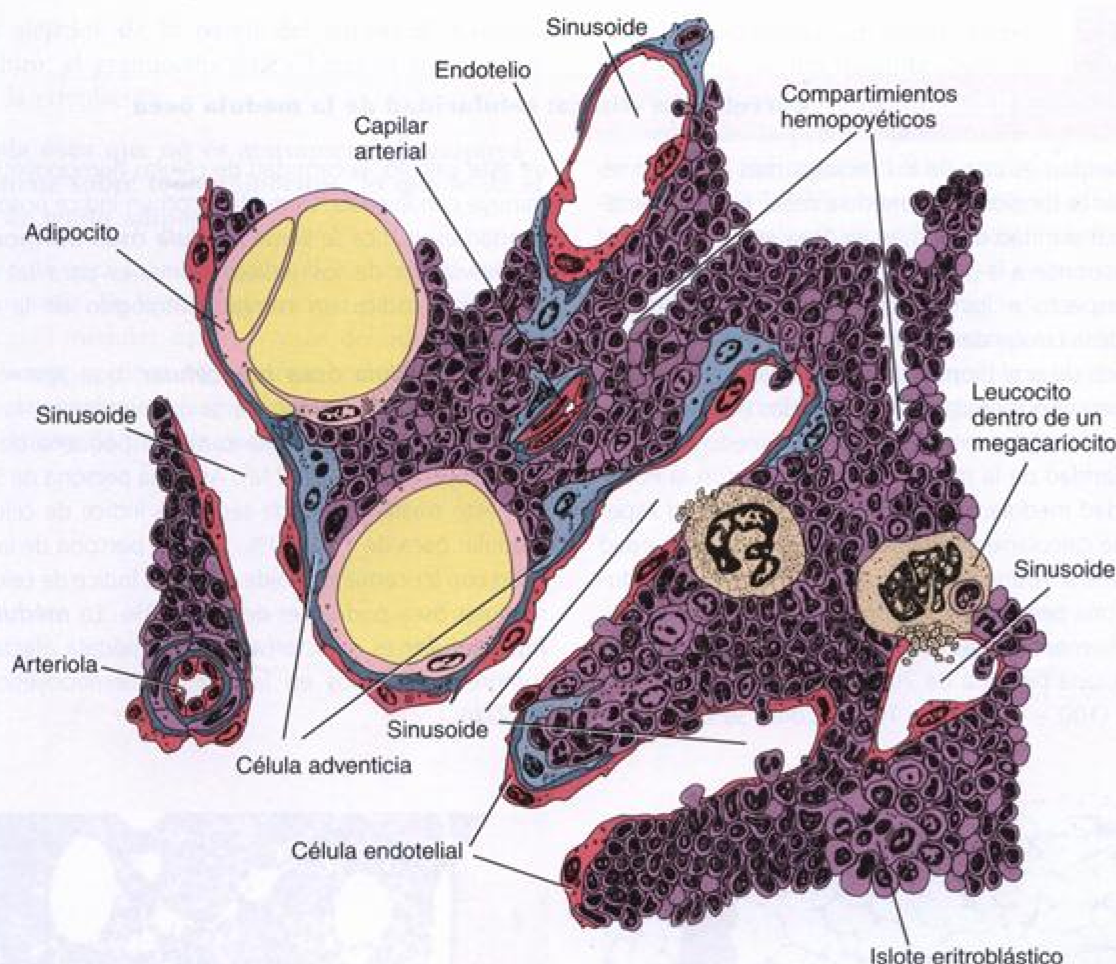


FIGURA 10.20. Representación esquemática de la médula ósea hemopoyética. Obsérvense los nidos eritroblásticos que están produciendo eritrocitos, los megacariocitos que están liberando plaquetas hacia los sinusoides, las células endoteliales contiguas a una lámina basal que es escasa en algunos sitios y falta donde las células maduras de las progenies entran en los sinusoides y las células adventicias o reticulares que se extienden desde la lámina basal hacia el compartimiento hemopoyético. (Modificada de Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.)

surgen de estos vasos en el límite corticomedular. La pared sinusoidal consiste en un revestimiento endotelial, una lámina basal y una capa externa de células adventicias (*fig. 10.20*). El entotelio es un epitelio simple plano.

La ***célula adventicia***, también llamada ***célula reticular***, emite prolongaciones laminares hacia el interior de los cordones hemopoyéticos que proveen cierto grado de sostén para las células sanguíneas en desarrollo. Además, las células adventicias producen fibras reticulares. De alguna manera también intervienen en la estimulación de la diferenciación de las células de las series hemopoyéticas en los elementos figurados maduros de la sangre por la secreción de varias citocinas (p. ej., CSF, IL-7). Cuando la hemopoyesis y el paso de las células maduras hacia los sinusoides son activos, la célula adventicia y la lámina basal son desplazadas por las células sanguíneas maduras al aproximarse al endotelio para introducirse en el sinusoide desde la cavidad medular ósea.

El sistema de sinusoides de la médula ósea es una circulación cerrada; los elementos figurados nuevos tienen que atravesar el endotelio para entrar en la circulación

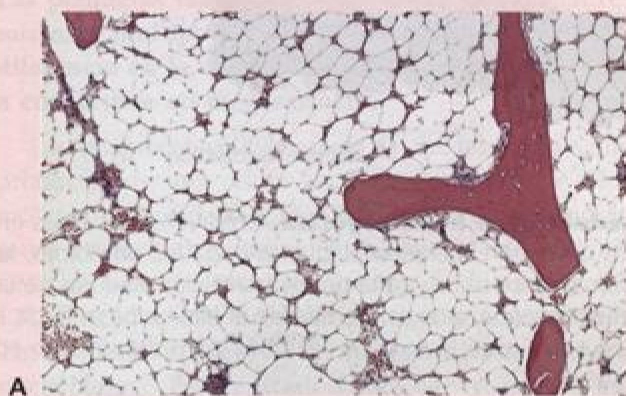
Cuando una célula sanguínea ya madura o la prolongación de un megacariocito empuja una célula endotelial, la membrana plasmática abluminal de esta última es comprimida contra su membrana plasmática luminal hasta que ambas se fusionan y se forma un orificio o ***abertura transitoria***. La célula migrante o la prolongación del megacariocito literalmente perforan la célula endotelial. Todo elemento figurado debe deslizarse a través de una abertura como esta para alcanzar la luz de un sinusoide. De manera similar, la prolongación de un megacariocito tiene que protruir a través de una

Recuadro 10.4 Correlación clínica: celularidad de la médula ósea

La celularidad es uno de los factores más importantes para evaluar la función de la médula ósea. La determinación de la celularidad de la médula ósea es semicuantitativa y corresponde a la proporción de células hemopoyéticas con respecto a los adipocitos. La evaluación más confiable de la celularidad se obtiene mediante el examen microscópico de una biopsia de médula ósea que preserve la organización medular. Los extendidos (frotis) no son adecuados para determinar la celularidad medular ósea.

La celularidad de la médula ósea cambia con la edad. La celularidad medular ósea normal para una edad específica puede calcularse mediante la sustracción de la edad de la persona a 100 y la adición de ± 10%. Así, la médula ósea de una persona de 30 años contiene de 60 a 80% de células hemopoyéticas activas (100 – 30 = 70 ± 10%); en cambio, una persona de 70 años está en la escala de 20 a 40% (100 – 70 = 30 ± 10%). Como se desprende de este cálculo, la cantidad de células hemopoyéticas disminuye con la edad. La médula con un índice normal para la edad específica se llama ***médula ósea normocelular***. La desviación de los índices normales para las edades específicas indica un cambio patológico en la médula ósea.

En la ***médula ósea hipocelular***, que aparece en la anemia aplásica o luego de la quimioterapia, la biopsia medular contiene sólo una cantidad pequeña de células hemopoyéticas (*fig. 10.21a*). Así, una persona de 50 años con este trastorno podría tener un índice de celularidad medular ósea de 10 a 20%. En una persona de la misma edad con leucemia mieloide aguda el índice de celularidad medular ósea podría ser de 80 a 90%. La ***médula ósea hipercelular*** es característica de la médula afectada por tumores originados en las células hemopoyéticas (*fig. 10.21b*).



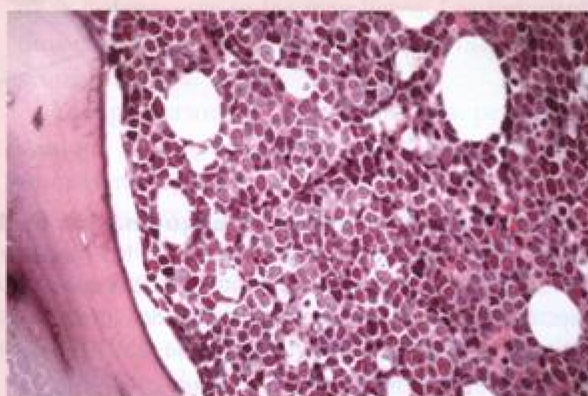


FIGURA 10.21. Celularidad de la médula ósea. a. Este es un ejemplo de médula ósea hipocelular correspondiente a una persona con anemia aplásica. La médula ósea está compuesta principalmente por adipocitos y carece de actividad hemopoyética normal. **b.** Esta microfotografía de un corte medular óseo de una persona con leucemia mieloide aguda muestra una médula hipercelular. Obsérvese que todo el campo junto a la trabécula ósea está repleto de mieloblastos muy apretados. En esta imagen aparecen sólo unos pocos adipocitos. (Reproducida con autorización de Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, fig. 20-12, fig. 20-54.)

abertura para que las plaquetas puedan ser liberadas directamente en la luz sinusoidal. La abertura está limitada por las membranas plasmáticas fusionadas, con lo que se mantiene la integridad de la célula endotelial durante el paso transcelular. Una vez que la célula sanguínea ha completado su paso a través de la abertura o el megacariocito que ha emitido las plaquetas retrae su prolongación, la célula endotelial se "autorrepara" y la abertura desaparece.

En la ***médula ósea roja*** activa los cordones de células hemopoyéticas contienen principalmente células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos. En los cordones también hay macrófagos, mastocitos y algunos adipocitos. Aunque los cordones de tejido hemopoyético parecen estar desorganizados, los tipos específicos de elementos figurados se desarrollan en cúmulos o nidos. Todo nido eritropoyético contiene un macrófago y está ubicado cerca de la pared de un sinusoide. Los megacariocitos también están ubicados junto a la pared sinusoidal y emiten sus plaquetas directamente en la luz del sinusoide a través de aberturas en el endotelio. En cambio, los granulocitos se desarrollan en nidos



celulares alejados de la pared del sinusoide. Cuando está maduro, el granuocito migra hacia el sinusoide y entra en la circulación.

La médula ósea que no es activamente hemopoyética contiene sobre todo adipocitos, lo que le da el aspecto de tejido adiposo

La médula ósea inactiva recibe el nombre de médula ósea amarilla. Es la forma principal de médula ósea en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no son hemopoyéticamente activos, como los huesos largos de las extremidades, incluidos los de los dedos. En estos huesos la médula ósea roja ha sido completamente reemplazada por tejido adiposo. Incluso en los huesos que tienen médula ósea hemopoyéticamente activa en los seres humanos adultos, como las costillas, las vértebras, la pelvis y la cintura escapular, alrededor de la mitad del espacio medular está ocupado por tejido adiposo y la otra mitad contiene el tejido hemopoyético. No obstante, la médula ósea amarilla retiene su potencialidad hemopoyética y, si es necesario, como ocurre después de una hemorragia grave, puede volver a convertirse en médula roja tanto por la extensión del tejido hemopoyético hacia la médula amarilla como por la repoblación de esta última por células madre circulantes.

11 Tejido muscular

GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN DEL TEJIDO MUSCULAR

El tejido muscular tiene a su cargo el movimiento del cuerpo y de sus partes y el cambio de tamaño y forma de los órganos internos. Este tejido se caracteriza por poseer conjuntos de largas células especializadas, dispuestas en haces paralelos, cuya función principal es la contracción (*fig. 11.1*).

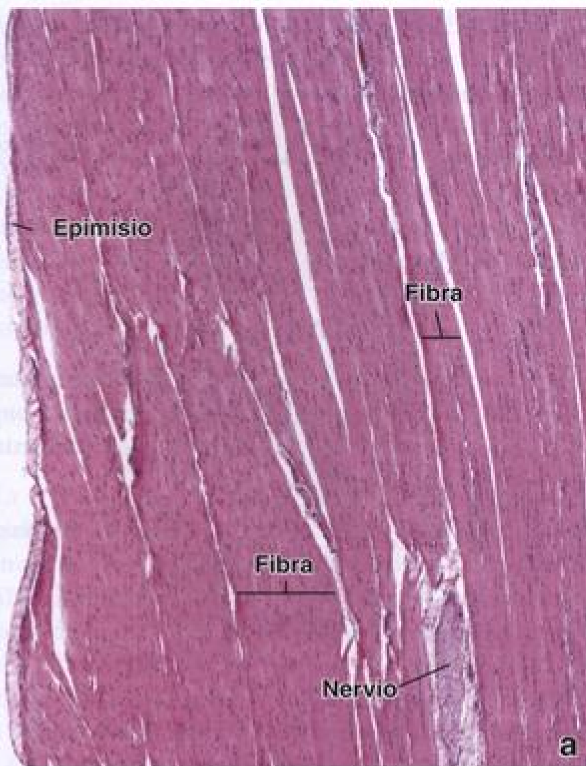
La interacción de miofilamentos es la causa de la contracción de las células musculares

Dos tipos de miofilamentos se asocian con la contracción celular:

- *Filamentos finos* (6 a 8 nm de diámetro; 1,0 µm de longitud) compuestos principalmente por la proteína ***actina***. Cada filamento fino de actina fibrilar (***actina F***) es un polímero formado por moléculas de actina globular (***actina G***).
- *Filamentos gruesos* (~15 nm de diámetro; 1,5 µm de longitud) compuestos por la proteína ***miosina II***. Cada filamento grueso consiste en 200 a 300 moléculas de miosina II. Las largas porciones en varilla que son las colas de las moléculas se aglomeran de una manera regular paralela pero escalonada mientras que las cabezas globulares se proyectan hacia afuera en un modelo helicoidal también regular.

Los dos tipos de miofilamentos ocupan la mayor parte del volumen de citoplasma, que en las células musculares se conoce además como ***sarcoplasma*** (gr. *sarcos*, carne + *plássein*, formar). La actina y la miosina también están presentes en la mayoría de los otros tipos celulares (aunque en una cantidad mucho menor), en





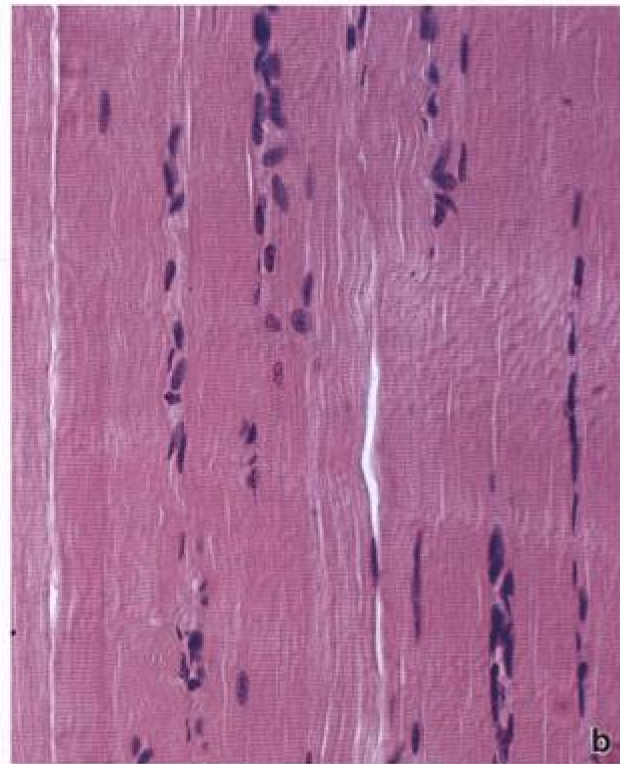


FIGURA 11.1. Microfotografía de un músculo esquelético. a. En esta microfotografía de poco aumento aparece un corte longitudinal de músculo esquelético. Las fibras (células) musculares se disponen paralelas; su orientación es vertical y la longitud de cada fibra es tal que se extiende más allá de los bordes superior e inferior de la fotografía. Las fibras parecen ser de diferentes grosores. Esto es más que nada un reflejo del plano de corte a través de las células musculares. Obsérvese a la izquierda el epimisio, la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea el músculo. 160 ×. **b.** Con más aumento se distinguen bien las estriaciones transversales de las fibras musculares. Los núcleos de las fibras musculares esqueléticas están ubicados en el citoplasma justo debajo de la membrana plasmática. 360 ×.

los que desempeñan algún papel en actividades celulares como la citocinesis, la exocitosis y la migración de las células. En cambio, las células musculares contienen una gran cantidad de filamentos contráctiles alineados que utilizan con el único propósito de producir trabajo mecánico.

El tejido muscular se clasifica según el aspecto de las células contráctiles

Se reconocen dos tipos principales de tejido muscular:

- *Tejido muscular estriado*, en el cual las células exhiben estriaciones transversales visibles con el microscopio óptico.
- *Tejido muscular liso*, en el cual las células no tienen estriaciones transversales.

El tejido muscular estriado se subclasifica además de acuerdo con su ubicación:

- El ***tejido muscular estriado esquelético*** se fija a los huesos y tiene a su cargo el movimiento de los esqueletos axial y apendicular y el mantenimiento de la postura o posición corporal. Además, el músculo esquelético ocular (músculos extrínsecos del ojo) ejecuta los muy precisos movimientos de los ojos.
- El ***tejido muscular estriado visceral*** tiene una morfología idéntica a la del músculo esquelético pero su distribución se limita a unos pocos sitios, a saber, la lengua, la faringe, la porción lumbar del diafragma y el segmento superior del esófago. Este tejido muscular cumple funciones esenciales en la fonación, la respiración y la deglución.
- El ***tejido muscular estriado cardíaco*** es un tipo de tejido muscular estriado que se halla en la pared del corazón y en la desembocadura de las grandes venas que llegan a ese órgano.

Las estriaciones transversales del músculo estriado son producidas en gran medida por la organización intracitoplasmática específica de los miofilamentos finos y gruesos. Esta disposición organizada de los miofilamentos es igual en los tres tipos de células musculares estriadas. Las diferencias principales entre las células musculares esqueléticas y las células musculares cardíacas se relacionan con su tamaño, su configuración y su manera de distribuirse unas respecto de otras.

Las células musculares lisas no poseen estriaciones transversales porque los miofilamentos no adquieren el mismo grado de orden en su distribución. Además, en las células musculares lisas los miofilamentos de miosina son muy lábiles. El músculo liso se limita a las vísceras y al sistema vascular, a los músculos erectores del pelo de la piel y a los músculos intrínsecos del ojo.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

Una célula muscular esquelética es un sincitio multinucleado

En el músculo esquelético cada célula muscular, que con gran frecuencia recibe el nombre de ***fibra muscular***, en realidad es un ***sincitio*** multinucleado. Una fibra muscular se forma durante el desarrollo por la fusión de células musculares individuales pequeñas llamadas ***mioblastos*** (véase p. 321). En un corte transversal la fibra muscular multinucleada madura tiene forma poligonal y mide de 10 a 100 μm de diámetro (lámina 18, figs. 2 y 3, p. 337). Su longitud varía desde casi un metro, como en el músculo sartorio del miembro inferior, hasta uno cuantos milímetros, como en el músculo del estribo del oído medio. (*Nota:* no hay que confundir una fibra muscular con una fibra del tejido conjuntivo; las fibras musculares son células mientras que las fibras del conjuntivo son productos extracelulares de las células de ese tejido.)

Los núcleos de la fibra muscular esquelética están en el citoplasma ubicado justo debajo de la membrana plasmática, también llamada ***sarcolema***. (Dado que son periféricos y están debajo del sarcolema, con frecuencia se dice que los núcleos son subsarcolémicos.) Antes se usaba el término *sarcolema* para referirse a una gruesa "membrana" que se creía que era el límite citoplasmático de la célula muscular. Hoy se sabe que este sarcolema grueso consiste en la membrana plasmática de la célula, su lámina externa y la lamina reticular circundante.

Un músculo estriado está compuesto por fibras (células) musculares estriadas que son mantenidas juntas por tejido conjuntivo

El tejido conjuntivo que rodea tanto las fibras musculares individuales como los haces de fibras es indispensable para la transducción de fuerzas (*fig. 11.2*). En los extremos de los músculos el tejido conjuntivo continúa en forma de tendón o de alguna otra estructura de fibras colágenas que sirve para fijarlos, la mayor parte de las veces, a los huesos. En el tejido conjuntivo hay un contenido abundante de vasos sanguíneos y nervios.

El tejido conjuntivo del músculo se designa según su relación con las fibras musculares:

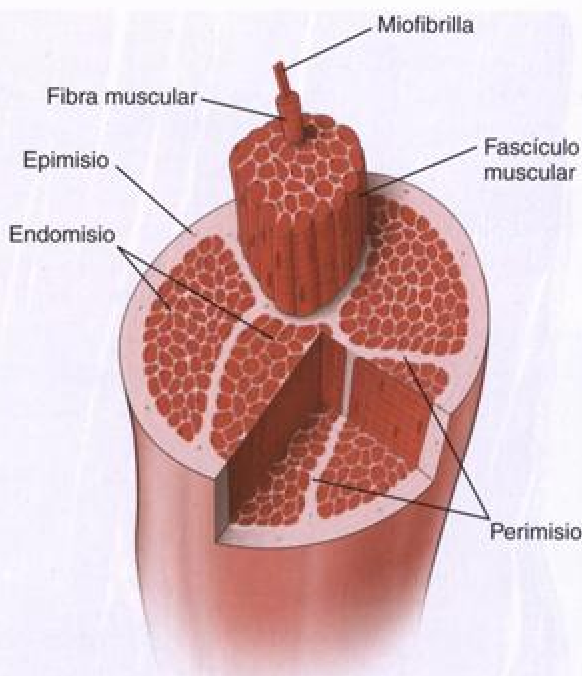


FIGURA 11.2. Organización general del músculo esquelético. Esta representación esquemática muestra la organización general del músculo esquelético y su relación con el tejido conjuntivo circundante. Obsérvese cómo se distribuye el endomisio, que rodea las células (fibras) musculares individuales, el perimisio, que rodea cada fascículo muscular, y el epimisio, que rodea el músculo completo.

- El ***endomisio*** es la delicada capa de fibras reticulares que rodea inmediatamente las fibras musculares individuales. En el endomisio sólo hay capilares de calibre muy pequeño y filetes nerviosos de los más finos, que transcurren paralelos a las fibras musculares.
- El ***perimisio*** es una capa más gruesa de tejido conjuntivo que rodea un grupo de fibras para formar un ***haz*** o ***fascículo***. Los fascículos son unidades funcionales de fibras musculares que actúan en conjunto para desempeñar una función específica. En el perimisio hay vasos sanguíneos de un calibre mayor y nervios más gruesos.
- El ***epimisio*** es la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea todo el conjunto de fascículos que forman el músculo (véase fig. 11.1a). Los componentes principales de la irrigación y la inervación del músculo penetran en el epimisio.

De acuerdo con su color in vivo se identifican tres tipos de fibras musculares esqueléticas: rojas, blancas e intermedias

Las fibras musculares esqueléticas difieren en su diámetro y en su color natural in vivo. Las diferencias de color no son evidentes en los cortes teñidos con hema-

toxilina y eosina (H-E). Sin embargo, reacciones histoquímicas y citológicas especiales basadas en la actividad de enzimas oxidativas, como las reacciones de la succínico deshidrogenesa y de la nicotinamida adenina dinucleótido-tetrazolio (NADH-TR) para ser más específicos, confirman los hallazgos en el tejido en fresco y permiten detectar varios tipos de fibras musculares esqueléticas (*fig. 11.3*). La nomenclatura más obvia para resaltar estas diferencias es la clasificación en fibras rojas, fibras blancas y fibras intermedias.

Actualmente los tipos de fibras musculares esqueléticas se clasifican por la velocidad de contracción y la actividad metabólica

La clasificación actual de las fibras musculares esqueléticas tiene su fundamento en la ***rapidez de su contracción***, la ***velocidad enzimática*** de la reacción de la ATPasa miosínica de la fibra y el ***perfil metabólico***. La rapidez de la contracción determina la celeridad con la que la fibra se contrae y se relaja. La velocidad de la reacción de la ATPasa de la miosina determina el ritmo con el que esta enzima es capaz de escindir moléculas de ATP durante el ciclo de la contracción. El perfil metabólico indica la capacidad de producción de ATP por la fosforilación oxidativa o la glucólisis. La fibras caracterizadas por un metabolismo oxidativo contienen una gran cantidad de ***mioglobina*** y muchas mitocondrias, con sus complejos constitutivos de citocromos transportadores de electrones. La mioglobina es una proteína fijadora de oxígeno muy semejante a la hemoglobina de los eritrocitos que aparece en cantidades variables en las fibras musculares y que constituye una fuente eficaz de oxígeno para las reacciones metabólicas musculares.

En la actualidad se describen tres tipos de fibras musculares esqueléticas: las fibras de tipo I (oxidativas lentas), las fibras de tipo IIa (glucolíticas oxidativas rápidas) y las fibras de tipo IIb (glucolíticas rápidas)

En la actualidad las fibras musculares esqueléticas se clasifican en tres tipos y lo habitual es que en cualquier músculo dado estén presentes los tres tipos de fibras; la proporción de cada tipo varía según la actividad funcional del músculo. Los tipos son los siguientes:

- *Fibras de tipo I* o *fibras oxidativas lentas*. Estas fibras pequeñas, que aparecen rojas en el estado fresco, contienen muchas mitocondrias y una gran cantidad de mioglobina y de complejos de citocromos. Su concentración elevada de enzimas oxidativas mitocondriales se demuestra por la gran intensidad de tinción con las reacciones histoquímicas de la succínico deshidrogenasa y de la NADH-TR, como ya se comentó (véase fig. 11.3). Las fibras de tipo I forman ***unidades motoras de contracción lenta resistentes a la fatiga***. Estas fibras poseen una gran resistencia a la fatiga pero generan menos tensión muscular que otras fibras. Su velocidad de reacción de la ATPasa miosínica es la más lenta de todas entre los tres tipos de fibras. Las fibras de tipo I son típicas de los músculos de las extremidades de los mamíferos y del músculo pectoral de las aves migratorias y, lo que es más importante aún, son las fibras principales de los músculos largos del dorso de los seres humanos, en los que están particularmente bien adaptadas a las contracciones lentas y prolongadas necesarias para mantener la posición erecta. Un alto

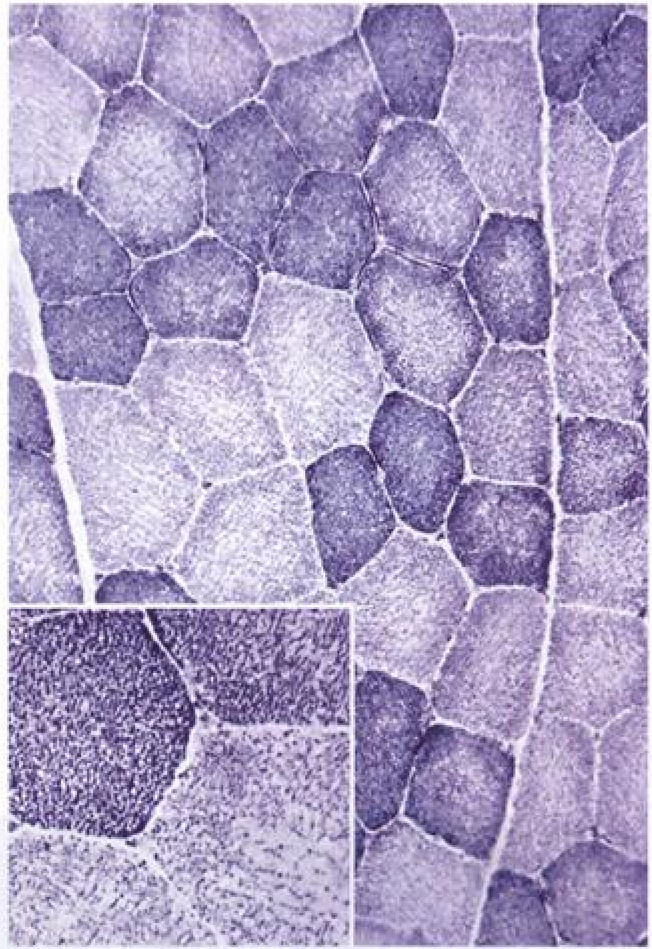


FIGURA 11.3. Corte transversal de fibras musculares esqueléticas. En este corte transversal de fibras musculares teñido con la reacción del NADH-TR aparecen dos tipos de fibras. Las fibras más pequeñas y de tinción más oscura exhiben una actividad intensa de enzimas oxidativas y corresponden a las fibras de tipo I, oxidativas lentas. Las fibras más grandes y poco teñidas, en cambio, corresponden a las fibras de tipo IIb, glucolíticas rápidas. 280 ×. **Detalle.** Porciones de los dos tipos de fibras con más aumento. La reacción sirve para detectar las mitocondrias que contienen las enzimas oxidativas. Los componentes contráctiles, es decir la miofibrillas, no se tiñen. 550 ×. (Preparado original obtenido por gentileza del Dr. Scott W. Ballinger.)

porcentaje de estas fibras forman los músculos de los atletas de gran resistencia, como los corredores de maratones.

- ***Fibras del tipo IIa*** o ***fibras glucolíticas oxidativas rápidas***. Estas son las fibras intermedias que se ven en el tejido fresco. Son de tamaño mediano, con muchas mitocondrias y un contenido elevado de mioglobina. A diferencia de las fibras de tipo I, las fibras de tipo IIa poseen una gran cantidad de glucógeno y tienen capacidad de glucólisis anaeróbica. Constituyen ***unidades motoras de contracción rápida resistentes a la fatiga*** que generan un gran pico de tensión muscular. Entre los atletas que poseen un porcentaje elevado de estas fibras glucolíticas oxidativas rápidas se encuentran los corredores de 400 y 800 m, los nadadores de distancias medias y los jugadores de hockey.
- ***Fibras de tipo IIb*** o ***fibras glucolíticas rápidas***. Estas fibras grandes, que aparecen de color blanquecino en las muestras en estado fresco, contienen menos mioglobina y una cantidad menor de mitocondrias que las fibras de los tipos I y IIa. Tienen una concentración reducida de enzimas oxidativas pero exhiben una actividad enzimática anaeróbica importante y almacenan una cantidad considerable de glucógeno. Estas fibras integran las ***unidades motoras de contracción rápida propensas a la fatiga*** y generan un gran pico de tensión muscular. Su velocidad de reacción de ATPasa miosínica es la más rápida de todos los tipos de fibras. Además, se fatigan pronto a causa de la producción de ácido láctico. En consecuencia, las fibras de tipo IIb están bien adaptadas para la contracción rápida y los movimientos finos precisos. Constituyen la mayoría de las fibras que componen los músculos extrínsecos del ojo y los músculos que controlan los movimientos de los dedos. Estos músculos tienen más cantidad de uniones neuromusculares que los formados por fibras de tipo I, lo que permite un control nervioso más preciso de los movimientos en estos músculos. Los corredores de distancias cortas, los levantadores de pesas y otros atletas de campo tienen un porcentaje elevado de fibras de tipo IIb.

Miofibrillas y miofilamentos

La subunidad estructural y funcional de la fibra muscular es la miofibrilla

La fibra muscular está repleta de subunidades de disposición longitudinal llamadas ***miofibrillas*** (*fig. 11.4*). Las miofibrillas son visibles en preparados histológicos favorables y donde mejor se ven es en los cortes transversales de las fibras musculares. En estos cortes le imparten a la fibra un aspecto punteado. Las miofibrillas se extienden a todo lo largo de la célula muscular.

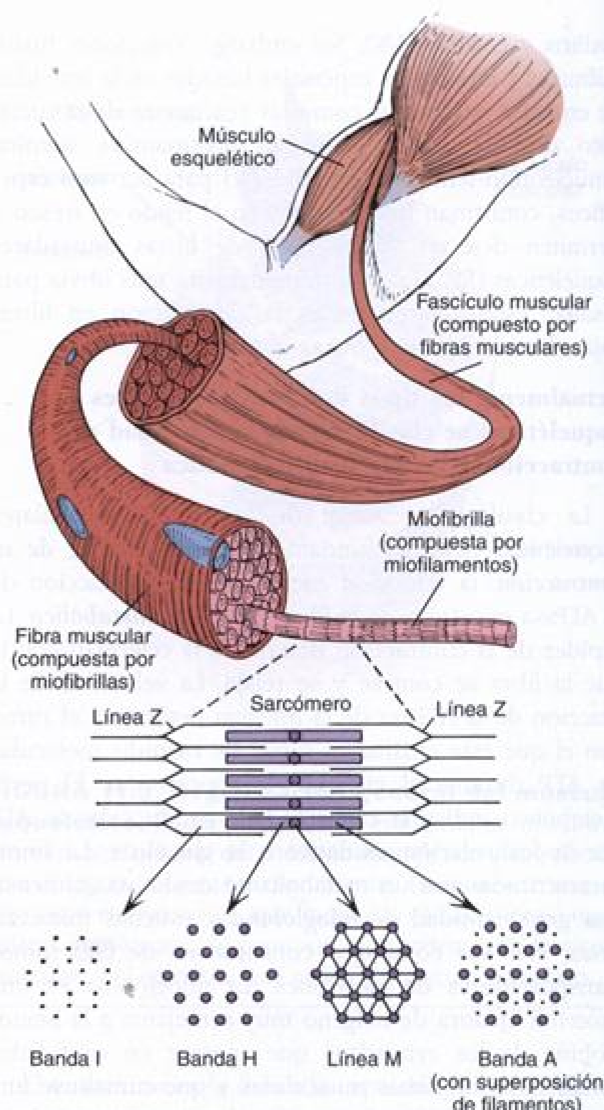


FIGURA 11.4. Organización de un músculo esquelético. Un músculo esquelético está compuesto por haces de fibras musculares llamados fascículos. A su vez, cada fascículo está formado por un conjunto de fibras (células) musculares alargadas. La fibra muscular consiste en una agrupación de unidades longitudinales, las miofibrillas, que a su vez están compuestas por miofilamentos de dos tipos: filamentos gruesos (de miosina) y filamentos finos (de actina). Los miofilamentos se organizan de una manera específica que imparte a la miofibrilla y a la fibra un aspecto estriado (estriaciones transversales). La unidad funcional de la miofibrilla es el sarcómero, que se extiende desde una línea Z hasta la siguiente. La banda A marca la extensión de los filamentos de miosina. Los filamentos de actina se extienden desde la línea Z hacia la región de la banda A, en donde se interdigitan con los filamentos de miosina, como se ilustra en la figura. También se ilustran cortes a través de diferentes regiones del sarcómero (*de izquierda a derecha*): a través de los filamentos finos de la banda I, a través de los filamentos gruesos de la banda H, a través del centro de la banda A (en donde los filamentos gruesos contiguos están unidos para formar la línea M) y a través de un extremo de la banda A (en donde los filamentos finos y gruesos están superpuestos). Obsérvese que cada filamento grueso está en el centro de un hexágono cuyos ángulos corresponden a filamentos finos.

Las miofibrillas están compuestas por haces de miofilamentos

Los ***miofilamentos***, que son los polímeros filamentosos individuales de misoina II (filamentos gruesos) y de actina y sus proteínas asociadas (filamentos finos), son los verdaderos elementos contráctiles del músculo estriado. Los haces de miofilamentos que conforman la miofibrilla están rodeados por un retículo endoplasmático liso (REL) bien desarrollado, que también recibe el nombre de ***retículo sarcoplasmático***. Este retículo forma una malla tubular bien organizada alrededor de los elementos contráctiles en todas las células musculares estriadas. Entre las miofibrillas, en asociación con el REL, hay mitocondrias y depósitos de glucógeno.

Las estriaciones transversales representan la característica histológica principal del músculo estriado

Las estriaciones transversales son obvias en los preparados de cortes longitudinales de fibras musculares teñidos con H-E. Con los microscopios de contraste de fase o de polarización también se las puede ver en fibras musculares vivas no teñidas, en donde aparecen como bandas claras y oscuras alternadas. Estas bandas se designan ***banda A*** y ***banda I*** (véase fig. 11.4).

Con el microscopio de polarización las bandas oscuras son ***birrefringentes***, es decir que alteran la luz polarizada en dos planos. Por lo tanto las bandas oscuras, al ser doblemente refráctiles, son ***anisotrópicas*** y reciben el nombre de ***bandas A***. Las bandas claras son ***monorrefringentes***, o sea que no alteran el plano de la luz polarizada. En consecuencia, son ***isotrópicas*** y se denominan ***bandas I***.

Tanto las bandas A como las bandas I están divididas en dos mitades por regiones estrechas de densidad contrastante (fig. 11.4). La banda I está dividida por una línea densa, la ***línea Z***, también llamada ***disco Z*** (del alemán *Zwischenscheibe*, disco intermedio). La banda A oscura está dividida en dos por una región menos densa, o clara, llamada ***banda H*** (en honor al anatomista y fisiólogo alemán Victor *Hensen*). Además, en la mitad de la banda H clara hay una fina línea densa llamada ***línea M*** (del alemán *Mittelmembran*, membrana media) o ***mesofragma***. La línea M se ve mejor en las microfotografías electrónicas (*fig. 11.5*), aunque en pre-

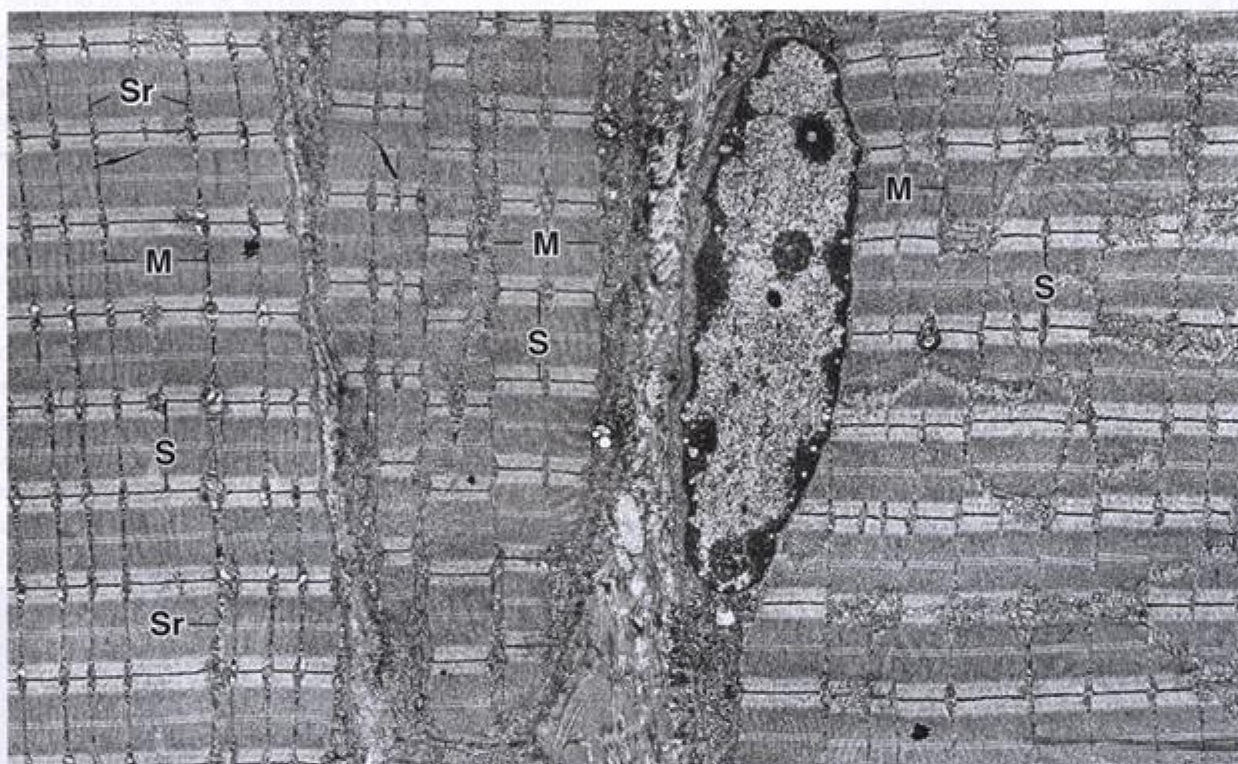


FIGURA 11.5. Microfotografía electrónica de fibras musculares esqueléticas. Esta microfotografía electrónica de poco aumento muestra la organización general de las fibras musculares esqueléticas. Aquí aparecen pequeñas porciones de tres fibras musculares seccionadas longitudinalmente. En la célula muscular de la derecha se ve un núcleo periférico (subsarcolémico). Dos fibras –una en el medio y otra a la izquierda– contienen miofibrillas regulares separadas por una capa delgada de sarcoplasma (*Sr*) que las rodea. Cada segmento repetido de la miofibrilla entre líneas Z contiguas es un sarcómero (*S*). El modelo de bandas transversales visible en esta microfotografía es un reflejo de la disposición coincidente ("en registro") de las miofibrillas (*M*) individuales; el modelo semejante que aparece en la miofibrilla es un reflejo de la organización de los miofilamentos. Los detalles estructurales del sarcómero se ven con más aumento en la figura 11.7a. El tejido conjuntivo en el espacio extracelular entre las fibras corresponde al endomisio del músculo. 6 500 ×.

parados óptimos teñidos con H-E se la puede detectar con el microscopio óptico.

Como ya se mencionó, el patrón de las estriaciones transversales del músculo estriado se debe a la manera en que se disponen los dos tipos de miofilamentos. Para comprender el mecanismo de la contracción hay que considerar este patrón de bandas en términos funcionales.

La unidad funcional de la miofibrilla es el sarcómero, el segmento de la miofibrilla que está ubicado entre dos líneas Z

El ***sarcómero***, la unidad contráctil básica del músculo estriado, es la porción de la miofibrilla comprendida entre dos líneas Z contiguas. Un sarcómero mide de 2 a 3 μm en el músculo estriado relajado de los mamíferos. Se puede distender hasta más de 4 μm y, durante la contracción máxima, se puede reducir hasta un mínimo de 1 μm (*fig. 11.6*). La célula muscular completa exhibe estriaciones transversales a todo lo ancho porque los sarcómeros de las miofibrillas contiguas están "en registro", es decir que hay una coincidencia precisa entre las bandas de una miofibrilla y las de sus vecinas.

La disposición de los filamentos finos y gruesos origina diferencias de densidades que producen las estriaciones transversales de las miofibrillas

Los filamentos gruesos de miosina tienen una longitud de alrededor de 1,5 μm y están ubicados en la porción central del sarcómero, o sea en la banda A. Los filamentos finos se fijan a la línea Z y se extienden dentro de la banda A hasta el borde de la banda H. Las porciones de dos sarcómeros ubicadas a cada lado de una línea Z constituyen la banda I y sólo contienen filamentos finos. En un corte longitudinal de un sarcómero la línea Z aparece como una estructura en zigzag con material de matriz, ***matriz del disco Z***, que divide en dos la línea zigzagueante. La línea Z y su material de matriz anclan los filamentos finos de sarcómeros contiguos a los ángulos del zigzag a través de la proteína fijadora de actina α-actinina. Estas características se ilustran en las figuras 11.4 y 11.6.

La actina F, la troponina y la tropomiosina de los filamentos finos y la miosina II de los filamentos gruesos son las proteínas primarias del aparato contráctil

Los filamentos finos contienen actina F, tropomiosina y troponina. Los filamentos gruesos sólo contienen miosina II.

La ***actina G*** es una molécula pequeña (de 42 kDa) que se polimeriza para formar una hélice bicatenaria, el filamento de ***actina F***. Estos filamentos de actina son polares; todas las moléculas de actina G están orientadas en el mismo sentido. El extremo "plus" de cada filamento está unido a la línea Z por α-actinina, mientras que el extremo "minus" se extiende hacia la línea M y está protegido por la proteína de coronación (proteína formadora de casquetes). Cada molécula de actina G del filamento fino tiene un sitio de unión para la miosina.

La ***tropomiosina*** es una proteína de 64 kDa que también está compuesta por una hélice doble de dos polipéptidos. Forma filamentos que se ubican en el surco que hay entre las dos cadenas de la actina F en el filamento fino. En el músculo en reposo (relajado) la tropomiosina y su proteína reguladora, el complejo de troponina, ocultan el sitio de unión a la miosina que hay en la molécula de actina.

La ***troponina*** en realidad consiste en un complejo de tres subunidades globulares. Cada molécula de tropomiosina posee un complejo de troponina. La ***troponina C*** (***TnC***) es la subunidad más pequeña del complejo

Recuadro 11.1 Consideraciones funcionales: metabolismo muscular e isquemia

Al igual que todas las células, las células musculares dependen de la fuente de energía contenida en los enlaces fosfato de alta energía del ATP y de la fosfocreatina. La energía almacenada en estos enlaces fosfato de alta energía deriva del metabolismo de los ***ácidos grasos*** y de la ***glucosa***. La glucosa es el sustrato metabólico primario en el músculo en contracción activa. Proviene de la circulación general y de la degradación del glucógeno, que normalmente está almacenado en el citoplasma de la fibra muscular. Hasta el 1% del peso seco de los músculos esquelético y cardíaco correspondería al glucógeno.

En los músculos de contracción rápida, como los de las extremidades inferiores al correr o los músculos extrínsecos del ojo, la mayor parte de la energía para la contracción proviene de la glucólisis anaeróbica del glucógeno almacenado. La acumulación de metabolitos intermedios de esta vía, en particular ácido láctico, puede producir un déficit de oxígeno que causa dolor isquémico (calambre) en los casos de gran esfuerzo muscular.

La mayor parte de la energía utilizada por el músculo que se recupera de la contracción o por el músculo en reposo es producto de la fosforilación oxidativa. Este proceso sigue de cerca la β-oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias que libera dos fragmentos carbonados. El oxígeno necesario para la fosforilación oxidativa y otras reacciones metabólicas terminales deriva de la hemoglobina de los eritrocitos circulantes y de la mioglobina almacenada en las células musculares.

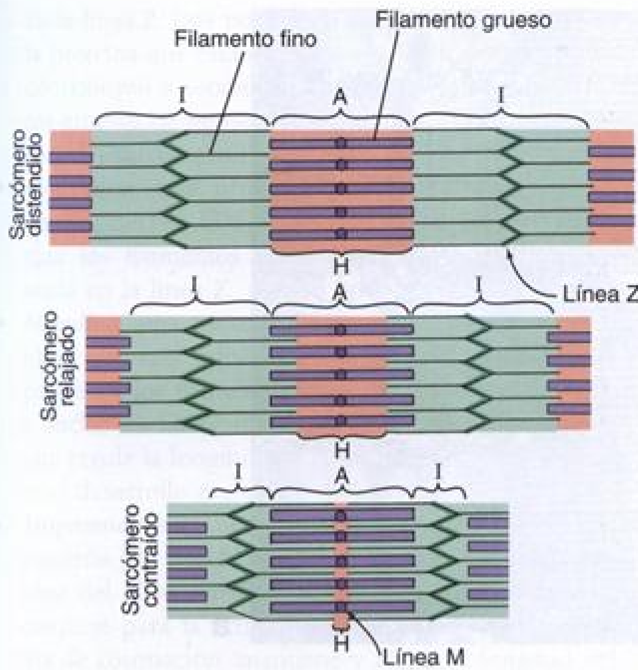
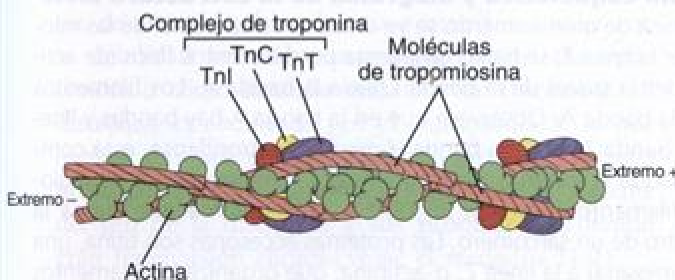
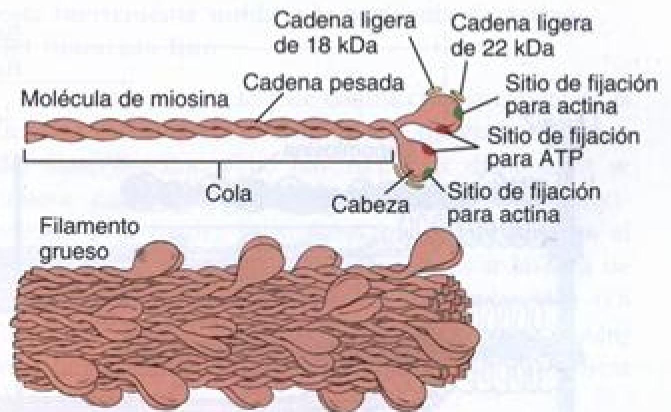


FIGURA 11.6. Sarcómeros en estados funcionales diferentes. En estado relajado (*diagrama del medio*) la interdigitación de los filamentos finos (actina) y gruesos (miosina) no es completa; las bandas H e I son relativamente anchas. En estado contraído (*diagrama de abajo*) aumenta la interdigitación de los filamentos finos y gruesos de acuerdo con el grado de contracción. En estado distendido (*diagrama de arriba*) los filamentos finos y gruesos no interaccionan; las bandas H e I son muy anchas. La longitud de la banda A siempre permanece igual y corresponde a la longitud de los filamentos gruesos; en cambio, las longitudes de las bandas H e I se modifican proporcionalmente al grado de relajación o contracción del sarcómero.

(18 kDa) y fija Ca^{2+}, un fenómeno esencial para la iniciación de la contracción (véase después). La ***troponina T (TnT)***, una subunidad de 30 kDa, se une a la tropomiosina y ancla el complejo de la troponina. La ***troponina I (TnI)***, también una subunidad de 30 kDa, se une a la actina e inhibe la interacción actina-miosina.



La ***miosina II***, una proteína de 510 kDa, está compuesta por ***dos cadenas polipeptídicas pesadas*** (de 222 kDa cada una) y ***cuatro cadenas ligeras*** o ***livianas***. Las cadenas ligeras son de dos tipos (***cadena ligera esencial*** [18 kDa] y ***cadena ligera reguladora*** [22 kDa]) y en asociación con cada cabeza de miosina hay una molécula de cada tipo. La fosforilación de las cadenas ligeras reguladoras por la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina inicia la contracción en el músculo liso. Cada cadena pesada tiene un pequeña cabeza globular que se proyecta en ángulo casi recto en un extremo de la larga molécula con forma de varilla. Esta cabeza globular posee dos sitios de fijación específicos, uno para el ATP y el otro para la actina. También exhibe actividad de ATPasa y actividad motora. Las moléculas de miosina de la fibra muscular estriada se agrupan cola con cola para formar los ***filamentos gruesos de miosina***; los segmentos en varilla se superponen de manera que las cabezas globulares se proyecten desde el filamento grueso. Los segmentos "desnudos" en el medio de los filamentos, es decir las partes de los filamentos que no tienen cabezas globulares, forman la banda H. Las cabezas globulares de las moléculas de miosina establecen puentes cruzados entre los filamentos gruesos y finos a ambos lados de la banda H (véase fig. 11.6).



Las proteínas accesorias mantienen la alineación precisa de los filamentos finos y gruesos

Para preservar la eficacia y la rapidez de la contracción muscular tanto los filamentos finos como los filamentos gruesos en cada miofibrilla deben estar alineados de manera precisa y tienen que mantenerse a una distancia óptima entre sí. Las proteínas conocidas como ***proteínas accesorias*** son indispensables para regular el espaciado, la fijación y el alineamiento de los miofilamentos. Estos componentes proteicos estructurales de las fibrillas musculares esqueléticas constituyen menos del 25% de las proteínas totales de la fibra muscular. Entre estas proteínas se encuentran las siguientes (*fig. 11.7*):

- ***Titina***, una proteína grande (2 500 kDa) que forma un retículo elástico que ancla los filamentos gruesos



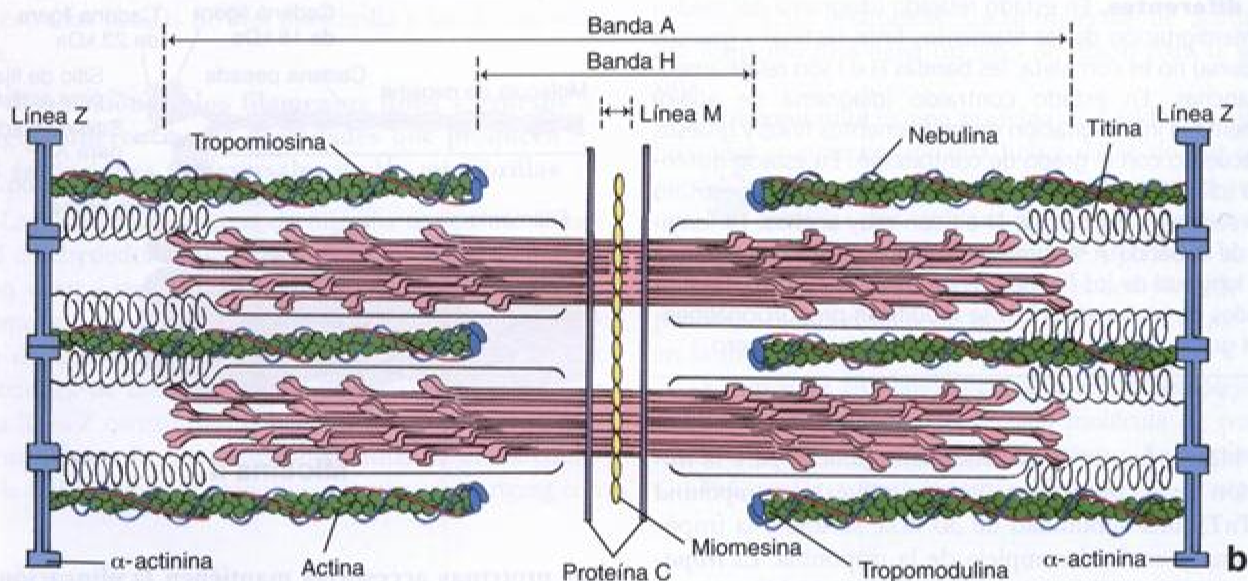


FIGURA 11.7. Microfotografía electrónica de músculo esquelético y diagrama de la estructura molecular de un sarcómero. a. En esta microfotografía electrónica de gran aumento se ve un corte longitudinal de las miofibrillas. La banda I, que está dividida en dos mitades iguales por la línea Z, se halla compuesta por filamentos finos (de actina) apenas visibles. Estos están fijados a la línea Z y se extienden a través de la banda I hacia la banda A. Los filamentos gruesos, compuestos por miosina, ocupan toda la longitud de la banda A. Obsérvese que en la banda A hay bandas y líneas adicionales. Una de ellas, la línea M, está en el medio de la banda A; otra, la banda H menos electrondensa, está compuesta sólo por filamentos gruesos. Las partes laterales de la banda A son más electrondensas y corresponden a las regiones en las que los filamentos finos se interdigitan con los filamentos gruesos. 35 000 ×. **b.** Diagrama que ilustra la distribución de los miofilamentos y las proteínas accesorias dentro de un sarcómero. Las proteínas accesorias son titina, una molécula elástica grande que ancla los filamentos gruesos (de miosina) a la línea Z; α-actinina, que organiza los filamentos finos (de actina) en haces paralelos y los ancla a la línea Z; nebulina, una proteína inelástica alargada unida a las líneas Z que se enrosca alrededor de los filamentos finos y ayuda a la α-actinina a anclarlos a las líneas Z; tropomodulina, una proteína de coronación (de casquete) de la actina que mantiene y regula la longitud de los filamentos finos; tropomiosina, que estabiliza los filamentos finos y, junto con la troponina, regula la fijación de los iones calcio; miomesina y proteínas C, proteínas fijadoras de miosina que mantienen la coincidencia de los filamentos gruesos a la altura de la línea M. Las interacciones de estas diversas proteínas mantienen la alineación precisa de los filamentos finos y gruesos en el sarcómero.

en la línea Z. Dos porciones con forma de resorte de la proteína que están contiguas a los filamentos finos contribuyen a estabilizar el centrado de los filamentos gruesos de miosina e impiden la distensión excesiva del sarcómero.

- *α-actinina*, una proteína fijadora de actina, corta, bipolar, de 190 kDa, con forma de varilla, que organiza los filamentos finos en forma paralela y los ancla en la línea Z.
- *Nebulina*, una proteína alargada, inelástica, de 600 kDa, que está adherida a la línea Z y transcurre paralela a los filamentos finos. Ayuda a la α-actinina a anclar los filamentos finos a las líneas Z y se cree que regula la longitud de los filamentos finos durante el desarrollo muscular.
- *Tropomodulina*, una proteína fijadora de actina pequeña (de ~40 kDa) que está adherida al extremo libre del filamento fino. Esta proteína formadora de casquete para la actina, también denominada proteína de coronación, mantiene y regula la longitud del filamento de actina sarcomérico. Las variaciones en la longitud de los filamentos finos (como ocurre en las fibras musculares de tipo I y de tipo IIb) afectan la relación longitud-tensión durante la contracción muscular y por lo tanto influyen sobre las propiedades fisiológicas del músculo.
- *Desmina*, una proteína de filamento intermedio de 53 kDa que forma una malla alrededor del sarcómero a la altura de las líneas Z, con lo que une estos discos entre sí y a la membrana plasmática y forma enlaces cruzados estabilizadores entre miofibrillas vecinas.
- *Miomesina*, una proteína fijadora de miosina de 185 kDa que mantiene los filamentos gruesos alineados en la línea M.
- *Proteína C*, una de tal vez varias proteínas fijadoras de miosina (140 a 150 kDa) que tiene la misma función que la miomesina y forma varias franjas transversales bien definidas a cada lado de la línea M.
- *Distrofina*, una proteína grande (de 427 kDa), que se cree que vincula la laminina, un componente de la lámina externa de la célula muscular, con los filamentos de actina. La falta de esta proteína se asocia con la debilidad muscular progresiva de un trastorno conocido como ***distrofia muscular de Duchenne***. La distrofina es codificada por el cromosoma X, lo que explica por qué sólo los varones sufren la distrofia muscular de Duchenne. El descubrimiento reciente del gen de la distrofina y sus productos ha tenido gran repercusión clínica (véase el recuadro 11.2).

Cuando un músculo se contrae cada sarcómero se acorta y aumenta de grosor pero la longitud de los miofilamentos no se modifica

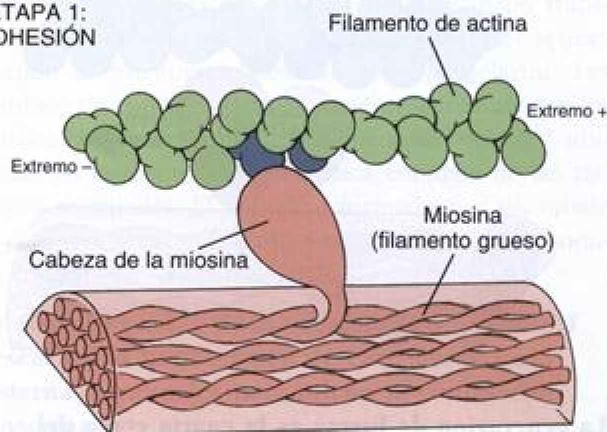
Con el microscopio óptico se comprueba que durante la contracción el sarcómero y la banda I se acortan mientras que la banda A no cambia de longitud. Para mantener los miofilamentos con una longitud constante el acortamiento del sarcómero tiene que deberse a un aumento de la superposición de los filamentos finos y gruesos. Esta superposición es bien visible si se comparan microfotografías electrónicas de músculo contraído y músculo relajado. La banda H se torna más angosta porque los filamentos finos penetran en ella durante la contracción. Estas observaciones indican que durante la contracción los filamentos finos se deslizan sobre los filamentos gruesos.

El ciclo de la contracción

El acortamiento de un músculo comprende ciclos de contracción rápidos que desplazan los filamentos finos a lo largo de los filamentos gruesos. Cada ciclo de contracción está compuesto por cinco etapas: adhesión, separación, flexión, generación de fuerza y readhesión.

La adhesión es la etapa inicial del ciclo de contracción y en ella la cabeza de la miosina está fuertemente unida a la molécula de actina del filamento fino

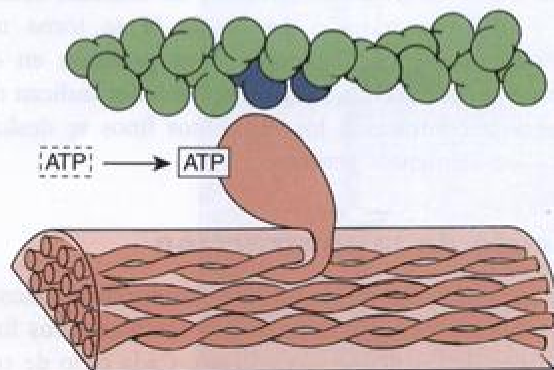
Al comienzo del ciclo de contracción la cabeza de la miosina está fuertemente unida a la molécula de actina del filamento fino y no hay ATP. Esta disposición se conoce como ***configuración de rigidez***. El endurecimiento y la rigidez musculares que comienzan en el momento de la muerte son secundarios a la falta de ATP y reciben el nombre de ***rigidez cadavérica*** (en latín, *rigor mortis*). En un músculo en contracción activa esta etapa finaliza con la fijación de ATP a la cabeza de la miosina.



La separación es la segunda etapa del ciclo y en ella la cabeza de la miosina se desacopla del filamento fino

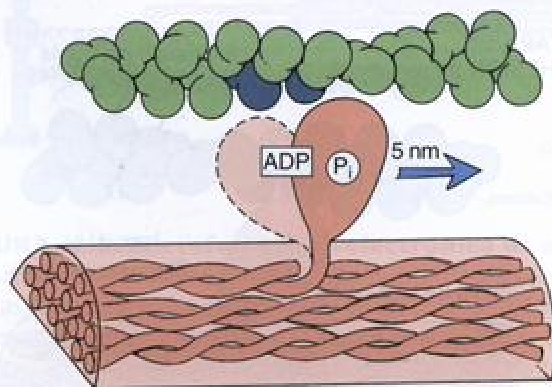
En esta etapa del ciclo de contracción se une ATP a la cabeza de la miosina e induce cambios de conformación del sitio de unión a la actina. Esto reduce la

afinidad de la cabeza de miosina por la molécula de actina y determina que se desacople del filamento fino.



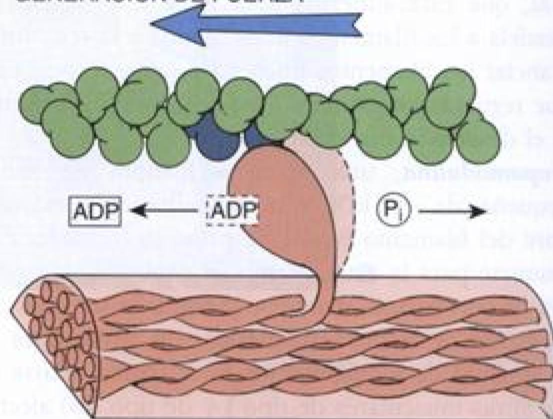
La flexión es la tercera etapa del ciclo y en ella la cabeza de la miosina, como consecuencia de la hidrólisis de ATP, avanza una distancia corta en relación con el filamento fino

El sitio de fijación de ATP de la cabeza de la miosina sufre cambios de conformación adicionales que determinan que la cabeza se flexione. Este movimiento es iniciado por la escisión del ATP en adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico; no obstante, ambos productos hidrolíticos permanecen unidos a la cabeza de la miosina. En esta etapa del ciclo el desplazamiento lineal de la cabeza de la miosina en relación con el filamento fino es de unos 5 nm.



La generación de fuerza es la cuarta etapa del ciclo; en ella la cabeza de la miosina libera el fosfato inorgánico y ocurre el golpe de fuerza

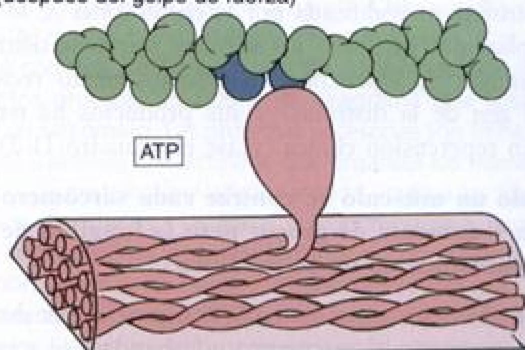
La cabeza de la miosina se une débilmente a su nuevo sitio de unión en la molécula de actina contigua del filamento fino, lo que causa la liberación del fosfato inorgánico. Esta liberación tiene dos efectos. Primero, aumenta la afinidad de la fijación entre la cabeza de la miosina y su nuevo sitio de unión. Segundo, la cabeza de la miosina genera fuerza conforme retorna a su posición no flexionada original. En consecuencia, cuando la cabeza de la miosina se endereza impulsa el movimiento del filamento fino a lo largo del filamento grueso. Este es el *"golpe de fuerza"* del ciclo. Durante esta etapa el ADP se separa de la cabeza de la miosina.



La readhesión es la quinta y última etapa del ciclo; en ella la cabeza de la miosina se une con firmeza a una nueva molécula de actina

La cabeza de la miosina vuelve a estar unida con firmeza a una nueva molécula de actina del filamento fino (configuración de rigidez) y el ciclo puede repetirse.

Aunque una cabeza de miosina individual se separe del filamento fino durante el ciclo, otras cabezas miosínicas del mismo filamento grueso se fijarán a moléculas de actina, lo que producirá movimiento. Como las cabezas de miosina se disponen en forma de imágenes especulares a cada lado de la banda H (organización antiparalela), esta acción tracciona los filamentos finos hacia el interior de la banda A, con lo que el sarcómero se acorta.



Recuadro 11.2 Correlación clínica: distrofia muscular (distrofina y proteínas relacionadas)

La ***distrofina*** es una proteína citoesquelética bastoniforme con una cabeza corta y una cola larga que está ubicada justo debajo de la membrana plasmática de la célula muscular esquelética. En la porción final de la cola se une actina F. Dos grupos de proteínas transmembrana –***α- y β-distroglucanos*** y ***α-, β-, γ- y δ-sarcoglucanos***– participan en un ***complejo distrofina-glucoproteína*** que vincula la distrofina con las proteínas de la matriz extracelular laminina y agrina. Los distroglucanos forman el verdadero enlace entre la distrofina y la laminina; los sarcoglucanos sólo se asocian con los distroglucanos en la membrana.

La investigación reciente ha tenido éxito en la caracterización del gen de la distrofina y sus productos. Varias formas de distrofia muscular se atribuyen a mutaciones de genes individuales codificadores de varias proteínas del complejo distrofina-glucoproteína. Las distrofias musculares de Duchenne y de Becker se asocian con mutaciones que afectan la expresión de la distrofina; diferentes formas de distrofias musculares de cinturas son causadas por mutaciones en los genes hallados en el cromosoma X que codifican los cuatro diferentes sarcoglucanos y otra forma de distrofia muscular congénita es producida por una mutación en el gen que codifica la cadena α_2 de la laminina muscular. Estos tipos de distrofia muscular afectan principalmente a niños varones (se calcula una incidencia mundial de 1 en 3 500 niños). La distrofia muscular de Duchenne comienza entre los 3 y los 5 años de vida y progresa con rapidez. La mayoría de los niños pierden la capacidad de caminar a los 12 años y a los 20 necesitan respiración asistida para sobrevivir. La distrofia muscular de Becker es semejante a la de Duchenne excepto que progresa con un ritmo mucho más lento. Los síntomas suelen aparecer más o menos a los 12 años y la edad promedio a la que se pierde la capacidad de caminar es de 25 a 30 años. No hay cura para las distrofias musculares y el objetivo de los tratamientos disponibles es controlar los síntomas para mejorar la calidad de vida.

En la regulación de la contracción intervienen el Ca^{2+}, el retículo sarcoplasmático y el sistema de túbulos transversos

Para la reacción entre la miosina y la actina tiene que haber Ca^{2+} disponible. Luego de la contracción, el Ca^{2+} debe ser eliminado. Esta rápida entrega y eliminación del Ca^{2+} se consigue por la acción combinada del retículo sarcoplasmático y el sistema de túbulos transversos.

El ***retículo sarcoplasmático*** está organizado como una serie de redes repetidas alrededor de las miofibrillas. Cada red del retículo se extiende desde una unión A-I hasta la siguiente dentro de un sarcómero. La red contigua de retículo sarcoplasmático continúa desde la unión A-I hasta la siguiente en el sarcómero contiguo. Por lo tanto, una red de retículo sarcoplasmático rodea la banda A y la red contigua rodea la banda I (*fig. 11.8*). En el sitio donde se encuentran las dos redes, a la altura de la unión entre las bandas A e I, el retículo sarcoplasmático forma un conducto anular de configuración apenas más regular llamado ***saco*** o ***cisterna terminal***. Las cisternas terminales sirven como reservorios de Ca^{2+}. Para liberar el Ca^{2+} hacia el sarcoplasma la membrana plasmática de las cisternas terminales contiene una abundancia de ***canales con compuerta para la liberación de*** Ca^{2+}. También alrededor de las miofibrillas y en asociación con el retículo sarcoplasmático hay una gran cantidad de mitocondrias y gránulos de glucógeno; ambos sirven para proveer la energía necesaria para las reacciones que comprende la contracción.

El ***sistema de túbulos transversos*** o ***sistema T*** consiste en numerosas invaginaciones tubulares de la membrana plasmática; cada una recibe el nombre de ***túbulo T***. Los túbulos T penetran en todos los niveles de la fibra muscular y se ubican entre cisternas terminales contiguas a la altura de las uniones A-I (véase fig. 11.8). Contienen ***proteínas sensoras de voltaje***, canales transmembrana sensibles a la despolarización, que se activan cuando la membrana plasmática se despolariza. Los cambios de conformación de estas proteínas afectan los canales con compuerta para la liberación del Ca^{2+} ubicados en la membrana plasmática contigua de las cisternas terminales. El complejo formado por un túbulo T y las dos cisternas terminales adyacentes se denomina ***tríada***.

La despolarización de la membrana del túbulo T desencadena la liberación de Ca^{2+} desde las cisternas terminales para iniciar la contracción muscular

Cuando llega un impulso nervioso a la unión neuromuscular la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) desde la terminación nerviosa desencadena una despolarización localizada de la membrana plasmática de la célula muscular. La despolarización, a su vez, determina que se abran ***canales de*** Na^{+} ***activados por voltaje*** en la membrana plasmática, lo que permite la entrada de

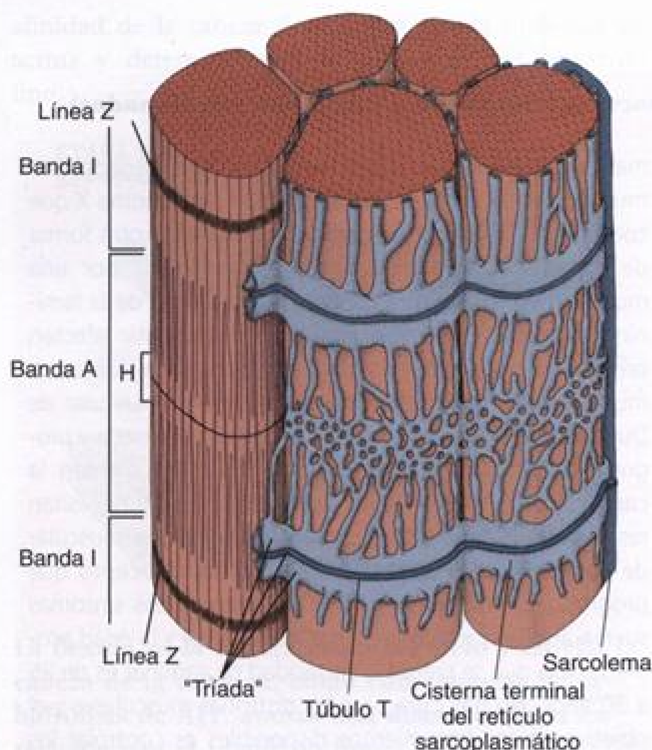


FIGURA 11.8. Diagrama de la organización de la fibra muscular estriada. Este diagrama ilustra la organización del retículo sarcoplasmático y su relación con las miofibrillas. Obsérvese que en las fibras musculares estriadas a cada sarcómero le corresponden dos túbulos transversos (T). Cada túbulo T está ubicado a la altura de la unión entre la banda A y la banda I y se forma como una invaginación del sarcolema de la célula muscular estriada. Está asociado con dos cisternas terminales del retículo sarcoplasmático que rodea cada miofibrilla, de manera que queda una cisterna a cada lado del túbulo T. La estructura triple que se ve en los cortes transversales, en donde hay dos cisternas terminales a los lados de un túbulo transverso que coincide con la unión entre una banda A y una banda I, se denomina "tríada". La despolarización de la membrana del túbulo T inicia la liberación de iones de calcio desde el retículo sarcoplasmático y al final desencadena la contracción muscular. (Gentileza del Dr. Charles P. Leblond.)

iones de Na^+ provenientes del espacio extracelular en el interior de la célula muscular. La entrada del Na^+ produce una despolarización generalizada que se extiende con rapidez por toda la membrana plasmática de la fibra muscular. Cuando la despolarización encuentra el orificio del túbulo T es transmitida por las membranas del sistema T hasta las profundidades de la célula. Las cargas eléctricas activan ***proteínas sensoras de voltaje*** ubicadas en la membrana del túbulo T. Estas proteínas tienen las propiedades estructurales y funcionales de canales de Ca^{2+}. Durante la despolarización de la fibra muscular esquelética la activación breve de estos sensores no basta para abrir los canales de Ca^{2+}. Por lo tanto, el transporte del Ca^{2+} desde la luz del túbulo T hacia el sarcoplasma no se produce y no es indispensable para desencadenar el ciclo de la contracción. En cambio, la activación de estos sensores abre ***canales con compuerta para la liberación de*** Ca^{2+} en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplasmático, lo que provoca la liberación rápida y masiva de Ca^{2+} hacia el sarcoplasma. El aumento de la concentración del Ca^{2+} en el sarcoplasma inicia la contracción de las miofibrillas al unirse a la porción TnC del complejo de troponina en los filamentos finos (véase p. 316). El cambio de la conformación molecular de la TnC determina que la TnI se disocie de las moléculas de actina, lo que permite que el complejo de troponina deje al descubierto los sitios de unión para la miosina en las moléculas de actina. Entonces las cabezas de la miosina quedan libres para interaccionar con las moléculas de actina e iniciar el ciclo de la contracción muscular.

Al mismo tiempo, una bomba de Ca^{2+} (ATPasa activada por calcio) ubicada en la membrana del retículo sarcoplasmático transporta el catión de regreso al interior de las cisternas terminales. La concentración de Ca^{2+} de reposo se restablece en el citosol en menos de 30 milisegundos. Este restablecimiento de la concentración cálcica de reposo cerca de los miofilamentos normalmente determina el cese de la contracción. Sin embargo, la contracción continuará mientras los impulsos nerviosos sigan despolarizando la membrana plasmática de los túbulos T.

Recuadro 11.3 Consideraciones funcionales: modelo del deslizamiento de los filamentos

El modelo del deslizamiento de los filamentos postula que los movimientos de tipo trinquete de las cabezas de miosina unidas a la actina producen el desplazamiento de los filamentos finos en relación con los filamentos gruesos, lo que a su vez determina que el sarcómero se acorte. Aunque el modelo del deslizamiento de los filamentos puede explicar la contracción en un solo sarcómero, no puede explicar en forma adecuada el acortamiento de una miofibrilla de una fibra muscular. Es obvio que si el fenómeno recién descrito ocurriese al mismo tiempo en sarcómeros contiguos no podría haber contracción. Se ejercerían fuerzas iguales y opuestas a cada lado de la línea Z y la contracción de cualquier sarcómero dado sería impedida por la contracción de sus dos vecinos seriales inmediatos. En estudios recientes con fotografía ultrarrápida se ha demostrado que hay un pequeñísimo retraso temporal entre la contracción de los sarcómeros contiguos, de manera que en realidad en cada miofibrilla y en cada fibra muscular se produce una onda de contracciones sucesivas.

Inervación motora

Las fibras musculares esqueléticas están muy bien inervadas por neuronas motoras que se ubican en la médula espinal o el tronco del encéfalo. Los axones de las neuronas se ramifican conforme se acercan al músculo y dan origen a ramitos o ramificaciones terminales que finalizan sobre fibras musculares individuales (*fig. 11.9* y lámina 19, fig. 3, p. 339).

La unión neuromuscular es el sitio de contacto entre las ramificaciones terminales del axón y la fibra muscular

A la altura de la ***unión neuromuscular*** (***placa motora terminal***) la cubierta de mielina (***vaina de mielina***) del axón finaliza y el segmento axónico terminal sólo permanece cubierto por una delgada porción de la ***célula de Schwann*** (***lemocito***) y su lámina externa. El extremo del axón se ramifica en varias terminaciones, cada una de las cuales se halla en una depresión poco profunda en la superficie de la fibra muscular, la región receptora (*fig. 11.10*). La terminación axónica es una estructura presináptica típica y posee muchas mitocondrias y vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor ***acetilcolina***.

La liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica inicia la despolarización de la membrana plasmática (sarcolema), lo que conduce a la contracción muscular

La membrana plasmática de la fibra muscular frente a la hendidura sináptica tiene muchos ***repliegues de unión neuromuscular*** profundos (repliegues subneurales). Los ***receptores acetilcolínicos*** específicos están restringidos en la membrana plasmática que limita inmediatamente la hendidura sináptica y en la porción apical de los repliegues. La lámina externa se extiende dentro de los repliegues subneurales (véase fig. 11.10). Las vesículas sinápticas de la terminación axónica liberan acetilcolina hacia la hendidura, que entonces se fija a los receptores acetilcolínicos en el sarcolema. Esta fijación determina que se abran canales catiónicos asociados con los receptores de acetilcolina, con lo que se produce una entrada de Na^+. La entrada del Na^+ causa una despolarización localizada de la membrana, que a su vez conduce a los acontecimientos ya descritos. Una enzima llamada ***acetilcolinesterasa*** degrada rápidamente la acetilcolina para impedir la estimulación continua.

El citoplasma de la fibra muscular que está debajo de los repliegues subneurales contiene núcleos, muchas mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso (RER), ribosomas libres y glucógeno. Se cree que estos orgánulos citoplasmáticos participan en la síntesis de los receptores acetilcolínicos específicos de la membrana de la hendidura sináptica y de la acetilcolinesterasa.

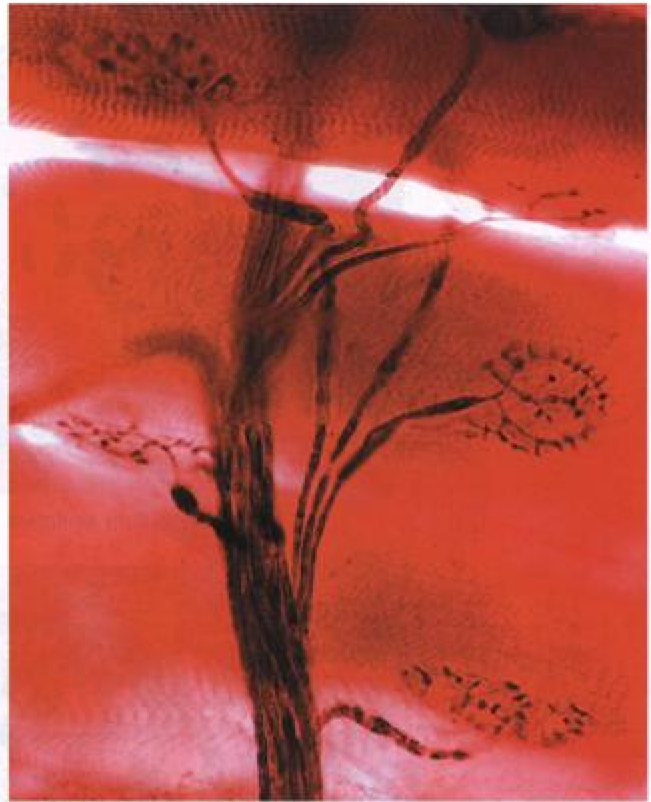


FIGURA 11.9. Microfotografía de uniones neuromusculares. En esta impregnación argéntica se ven un nervio motor y sus ramificaciones terminales que finalizan en las uniones neuromusculares (placas motoras terminales). Las fibras musculares esqueléticas están orientadas horizontalmente en el campo y las fibras nerviosas motoras las cruzan en forma perpendicular. Obsérvese que estas fibras pierden distalmente su vaina de mielina y se dividen en muchos engrosamientos pequeños para formar un cúmulo de uniones neuromusculares. 620 ×.

Una neurona junto con las fibras musculares específicas que inerva recibe el nombre de unidad motora

Una sola neurona puede inervar desde varias fibras musculares hasta un centenar o más. Los músculos capaces de realizar los movimientos más delicados poseen la cantidad más pequeña de fibras musculares por neurona motora en sus unidades motoras. Por ejemplo, en los músculos extrínsecos del ojo la proporción de inervación es de alrededor de una neurona por cada tres fibras musculares y en los músculos posturales del dorso una sola neurona puede inervar centenares de fibras musculares.

La índole de la contracción muscular está determinada por la cantidad de terminaciones de neuronas motoras y por la cantidad de fibras musculares de un tipo específico que se despolarizan. Aunque la despolarización de una fibra muscular en una sola unión neuromuscular se caracteriza por un fenómeno del "todo o nada", no

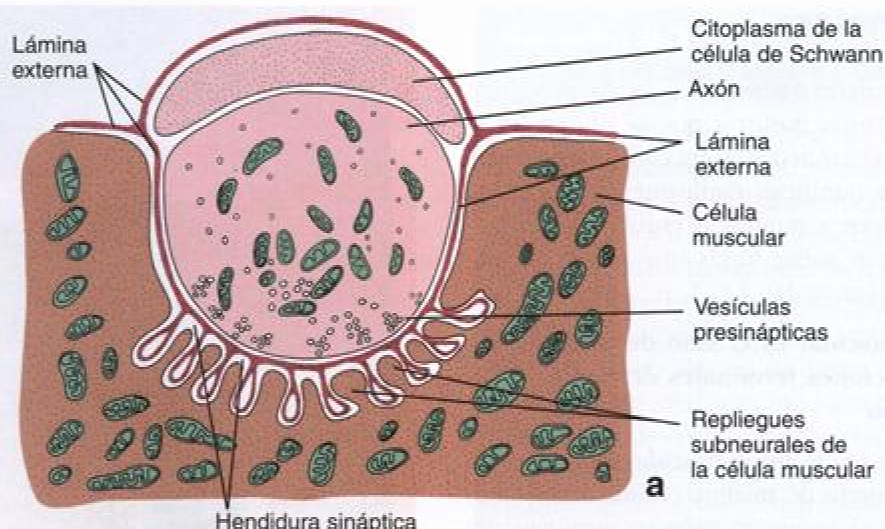




FIGURA 11.10. Unión neuromuscular. a. Diagrama de una unión neuromuscular. Se muestra un axón que establece sinapsis con una célula muscular. Obsérvese cómo los repliegues subneurales de la célula muscular aumentan la superficie de la hendidura sináptica. La lámina externa se introduce en toda la extensión de la hendidura. El terminal axónico está cubierto por el citoplasma de la célula de Schwann. (Modificada de Kelly DE, Wood RL, Enders AC, eds. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.) **b.** Microfotografía electrónica de una unión neuromuscular en la que se ve el extremo terminal del axón finalizando en la hendidura sináptica de una célula muscular esquelética. Contiene un cúmulo de mitocondrias (*M*) y vesículas sinápticas (*SV*) abundantes. La parte del terminal axónico motor que no entra en contacto con la fibra muscular está cubierta por el citoplasma de una célula de Schwann (*S*) pero no hay mielina. En la fibra muscular son visibles los repliegues del sarcolema (*JF*) y las hendiduras subneurales (*SnC*) entre ellos. La lámina externa de la fibra muscular apenas se ve en las hendiduras subneurales. En la región de la unión neuromuscular también aparecen en la fibra muscular aglomeraciones de mitocondrias (*M*), un núcleo (*N*) y algunas miofibrillas (*MF*). 32 000 ×. (Gentileza del Dr. George D. Pappas.)

todas las terminaciones nerviosas se disparan al mismo tiempo, lo que permite una respuesta graduada al estímulo contráctil. La pérdida de la inervación produce ***atrofia*** de las fibras musculares (y del músculo) así como la desaparición total de la función en el músculo desnervado.

La inervación es necesaria para que las células musculares mantengan su integridad estructural

La neurona motora no sólo instruye a las células musculares para que se contraigan sino que también ejerce una influencia trófica sobre el músculo. Si se

destruye la inervación de un músculo, la célula muscular sufre alteraciones regresivas que reciben el nombre de atrofia. El signo más obvio de esta atrofia es el adelgazamiento del músculo y de sus células. Si la inervación se restablece por medio de la cirugía o por el proceso más lento de la regeneración nerviosa natural el músculo puede recuperar su forma y su fuerza normales.

Los acontecimientos que conducen a la contracción del músculo esquelético pueden resumirse en una serie de pasos

Los acontecimientos que ocurren en la contracción se pueden resumir de la siguiente manera (los números se corresponden con los de la *figura 11.11*):

1. La contracción de una fibra muscular esquelética se inicia cuando un impulso nervioso que avanza a lo largo del axón de una neurona motora llega a la unión neuromuscular.
2. El impulso nervioso desencadena la liberación de acetilcolina hacia la hendidura sináptica, lo que causa la despolarización local del sarcolema.
3. Se abren canales de Na^+ activados por voltaje y el Na^+ entra en la célula.
4. La despolarización se generaliza por toda la membrana plasmática de la célula muscular y continúa a través de las membranas de los túbulos T.
5. Las proteínas sensoras del voltaje en la membrana plasmática de los túbulos T cambian su conformación.
6. A la altura de las tríadas de la célula muscular los túbulos T están en contacto estrecho con las expansiones laterales del retículo sarcoplasmático, en donde los canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} son activados por los cambios de conformación de las proteínas sensoras de voltaje.
7. El Ca^{2+} se libera con rapidez desde el retículo sarcoplasmático hacia el sarcoplasma.
8. El Ca^{2+} se fija a la porción TnC del complejo de la troponina.
9. Se inicia el ciclo de la contracción y el Ca^{2+} es devuelto a las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático.

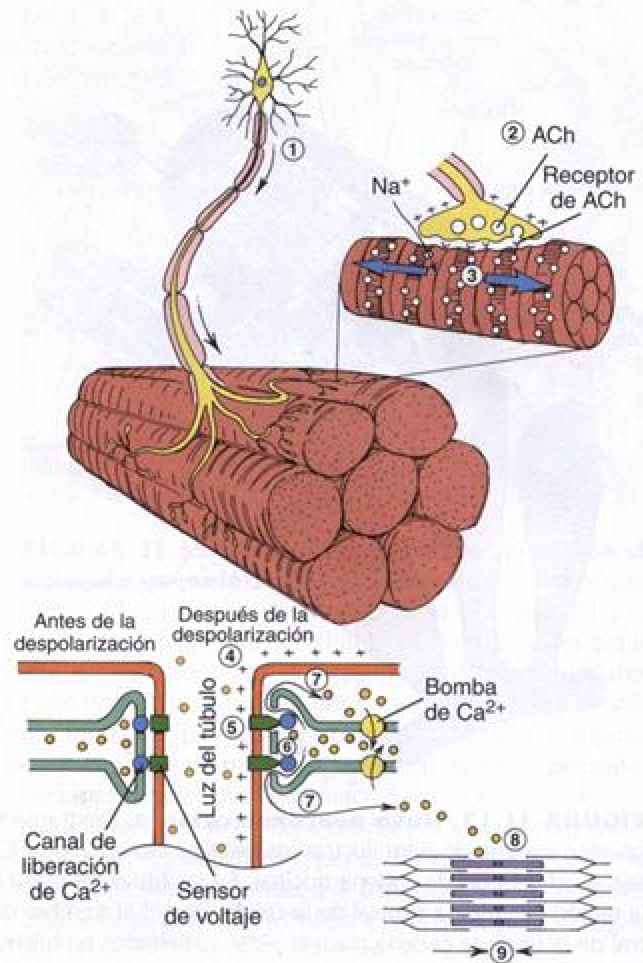


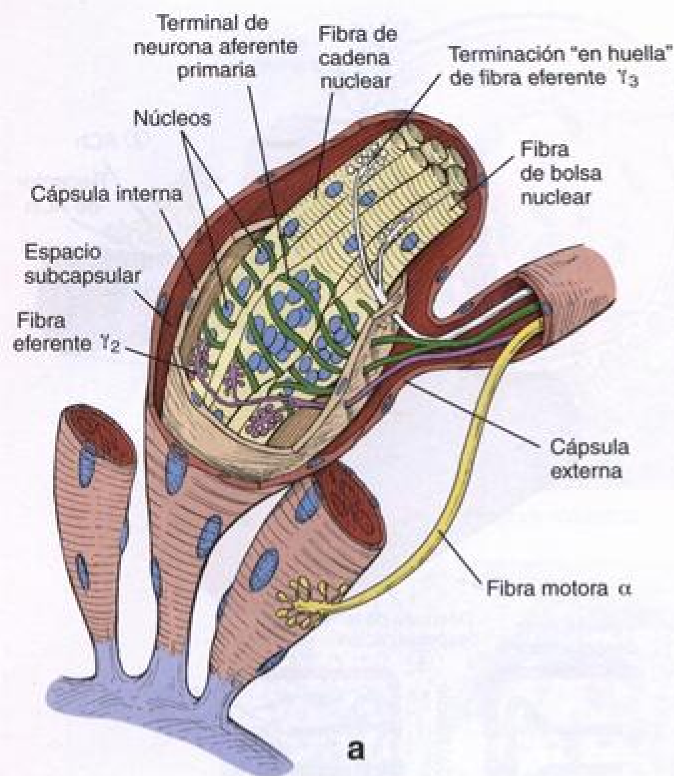
FIGURA 11.11. Reseña de los acontecimientos que desencadenan la contracción del músculo esquelético. Véase el texto para una descripción detallada de los fenómenos indicados por los *números. Ach*, acetilcolina.

Inervación sensitiva

Los receptores sensitivos encapsulados musculares y tendinosos proveen información sobre el grado de tensión en un músculo y sobre su posición.

Recuadro 11.4 Correlación clínica: miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por debilidad muscular extrema. En esta enfermedad los receptores de acetilcolina presentes en el sarcolema están bloqueados por anticuerpos contra la proteína receptora. En consecuencia, la cantidad de sitios receptores funcionales está reducida, lo que debilita la respuesta de la fibra muscular ante el estímulo nervioso. Conforme la enfermedad progresa la cantidad de uniones neuromusculares disminuye. También ocurren alteraciones en la hendidura sináptica (p. ej., ensanchamiento de la hendidura, desaparición de los repliegues subneurales), lo que reduce aun más la eficacia de las fibras musculares.



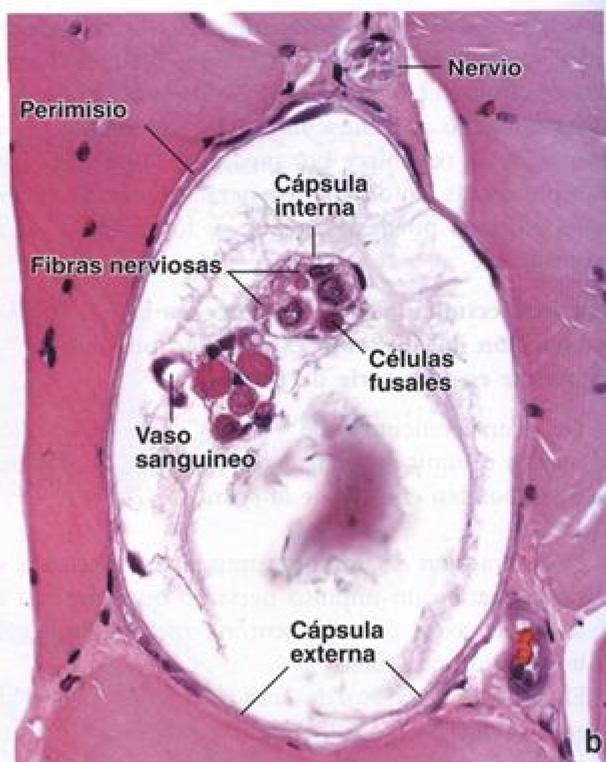


FIGURA 11.12. Huso neuromuscular. a. Diagrama esquemático de un huso neuromuscular. El diámetro del huso aparece expandido para ilustrar los detalles estructurales. Cada huso contiene unas dos a cuatro fibras de bolsa nuclear y seis a ocho fibras de cadena nuclear. En las fibras de bolsa nuclear los núcleos de la fibra muscular están aglomerados en la región expandida central de la célula, de ahí el nombre de *bolsa*. En cambio, los núcleos concentrados en la región central de la fibra de cadena nuclear están ordenados en hilera. Las células de los husos neuromusculares están inervadas por fibras nerviosas aferentes (sensitivas) y eferentes (motoras). Las fibras nerviosas aferentes responden al estiramiento muscular excesivo, que a su vez inhibe la estimulación motora somática del músculo. Las fibras nerviosas eferentes regulan la sensibilidad de las terminaciones aferentes del huso neuromuscular. **b.** Microfotografía de un corte transversal de un huso neuromuscular que muestra dos haces de células fusales en el receptor encapsulado con contenido de líquido. En un haz varias células fusales se han seccionado a la altura de sus núcleos. Una cápsula interna rodea las células fusales. La cápsula externa del huso neuromuscular y el perimisio contiguo se ven como el pálido límite biestratificado del receptor. Justo por encima del huso neuromuscular y fuera de él hay un nervio que podría estar inervándolo. En este corte teñido con H-E no se pueden distinguir los diferentes tipos de nervios asociados con las células fusales ni tampoco los tipos de células fusales. Cerca de uno de los haces de células fusales hay un vaso sanguíneo de pequeño calibre. El material floculento encerrado por la cápsula consiste en glucoproteínas y proteoglucanos precipitados del líquido que estaba dentro del huso antes de la fijación. 550 ×.

El huso neuromuscular es un receptor de estiramiento especializado que se halla ubicado en el músculo esquelético

El ***huso neuromuscular*** es una unidad receptora especializada del músculo compuesta por dos tipos de fibras musculares modificadas llamadas ***células fusales*** y por terminaciones nerviosas (*fig. 11.12*). Ambos tipos de fibras musculares modificadas están rodeados por una ***cápsula interna***. Un espacio con líquido separa la cápsula interna de una ***cápsula externa*** más exterior. Uno de los tipos de célula fusal, la ***fibra de bolsa nuclear*** o ***fibra de saco nuclear***, contiene una aglomeración de núcleos en su región media expandida; el otro tipo, llamado ***fibra de cadena nuclear***, posee muchos núcleos ordenados en una hilera. El huso neuromuscular transmite información acerca del grado de estiramiento de un músculo. Las fibras nerviosas sensitivas (aferentes) que transmiten la información desde el huso neuromuscular poseen terminaciones que rodean en espiral las regiones medias de ambos tipos de células fusales. Además, las células fusales reciben inervación motora (eferente) desde la médula espinal y el encéfalo a través de fibras nerviosas eferentes γ, que se cree que regulan la sensibilidad del receptor de estiramiento. Cuando el músculo esquelético se estira las terminaciones nerviosas de los nervios sensitivos se activan y envían sus impulsos al sistema nervioso central, que a su vez modula la actividad de la neuronas motoras que inervan ese músculo particular.

Estudios recientes de tiempo real con tomografía computarizada (TC) de músculo vivo en diferentes estados de contracción indican que los husos neuromusculares también representarían los ejes de unidades funcionales en los músculos esqueléticos grandes. Estas unidades funcionales regulan en forma precisa la contracción de partes del músculo al crear "puntos de fijación" dentro de la sustancia muscular.

En los tendones de los músculos hay receptores encapsulados semejantes, los ***órganos tendinosos de Golgi***, que también responden al estiramiento pero sólo contienen fibras nerviosas aferentes.

Histogénesis, reparación, curación y renovación

En la histogénesis del músculo esquelético los mioblastos se fusionan para formar miofibras multinucleadas

Los ***mioblastos*** derivan de una población autorrenovable de células madre miógenas multipotenciales que se originan en el embrión a la altura del mesodermo paraaxial no segmentado (progenitores musculares craneales) o del mesodermo segmentado de las somitas (progenitores musculares epiméricos e hipoméricos). En el desarrollo embrionario inicial estas células expresan el ***factor de transcripción MyoD*** que, junto con otros factores reguladores miógenos (MRF), cumple un papel fundamental en la determinación y la diferenciación de todos los linajes musculares esqueléticos.

El músculo en desarrollo contiene dos tipos de mioblastos:

- Los ***mioblastos iniciales*** o ***tempranos*** están encargados de formar los ***miotubos primarios***, estructuras similares a cadenas que se extienden entre los tendondes del músculo en desarrollo. Los miotubos primarios se forman por la fusión casi sincrónica de mioblastos iniciales. Los miotubos sufren la diferenciación adicional hacia fibras musculares esqueléticas maduras. Cuando se examinan con el microscopio óptico los miotubos primarios exhiben una cadena de núcleos centrales múltiples rodeados por miofilamentos.
- Los ***mioblastos avanzados*** o ***tardíos*** dan origen a los ***miotubos secundarios***, que se forman en la región inervada del músculo en desarrollo donde los miotubos tienen contacto directo con las terminaciones nerviosas. Los miotubos secundarios continúan creciendo porque se les fusionan secuencialmente nuevos mioblastos en posiciones aleatorias en toda su longitud. Los miotubos secundarios se caracterizan por tener un diámetro menor, núcleos más separados entre sí y una cantidad mayor de miofilamentos (*fig. 11.13*). En la fibra muscular multinucleada madura todos los núcleos están en el sarcoplasma periférico, justo debajo de la membrana plasmática.

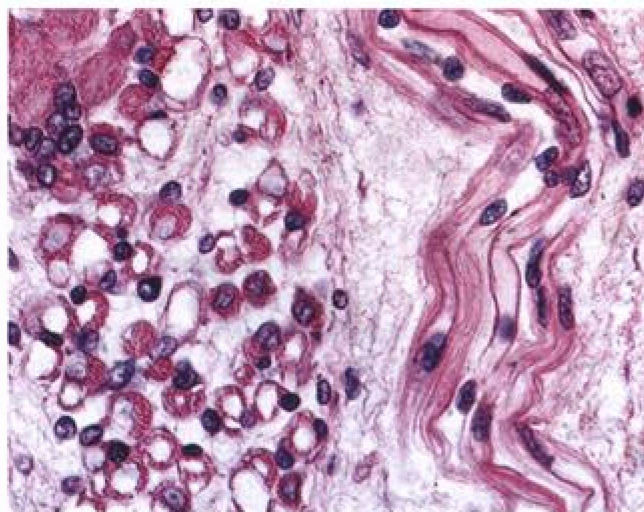


FIGURA 11.13. Microfotografía de miotubos de músculo esquelético en desarrollo. Esta microfotografía muestra un corte transversal (a la izquierda) y un corte longitudinal (a la derecha) de fibras musculares esqueléticas en desarrollo en la etapa de miotubos secundarios. Estos miotubos se forman por la fusión secuencial de mioblastos para producir estructuras tubulares alargadas. Obsérvese que los miotubos tienen un diámetro pequeño y núcleos centrales bien separados que son desplazados gradualmente hacia la periferia celular por la gran cantidad de miofilamentos de síntesis reciente. En la fibra muscular multinucleada madura (arriba, a la izquierda) todos los núcleos están ubicados en el sarcoplasma periférico, justo debajo de la membrana plasmática (sarcolema). 220 ×.

Algunos de los núcleos que parecen pertenecer a la fibra muscular esquelética en realidad son núcleos de células satélite

Las ***células satélite*** se interponen entre la membrana plasmática de la fibra muscular y su lámina externa. Son células pequeñas con citoplasma escaso. Con el microscopio óptico el citoplasma se confunde con el sarcoplasma de la célula muscular, lo que dificulta su identificación. Cada célula satélite tiene un solo núcleo con una red cromatínica más gruesa y más densa que la de los núcleos de las células musculares. Las células satélite son la causa de la capacidad de regeneración del músculo esquelético, pero esta capacidad es limitada. Estos precursores miógenos de las células musculares normalmente están latentes y no expresan MRF. Sin embargo, después de la lesión del tejido muscular algunas células satélite se activan, reingresan en el ciclo celular, comienzan a expresar MRF y proliferan para originar mioblastos nuevos. Mientras la lámina externa

permanezca intacta los mioblastos se fusionarán dentro de ella para formar miotubos que luego madurarán y se convertirán en una fibra nueva. Por el contrario, si la lámina externa se destruye, los fibroblastos reparan el sitio lesionado con la ulterior aparición de tejido cicatrizal.

Las distrofias musculares se caracterizan por la degeneración progresiva de las fibras musculares esqueléticas, lo que somete a las células satélite a la exigencia constante de que reemplacen las fibras que se han degenerado. Al final el fondo común de células satélite se agota. Los nuevos datos experimentales disponibles indican que durante este proceso se reclutan otras células miógenas de la médula ósea para suplementar las células satélite disponibles. Sin embargo, el ritmo de degeneración supera el ritmo de regeneración, lo que desemboca en la pérdida de la función muscular. Una futura estrategia terapéutica para las distrofias musculares podría comprender el trasplante de células satélite o de sus equivalentes miógenos medulares óseos en el músculo afectado.

MÚSCULO CARDÍACO

El músculo cardíaco posee los mismos tipos y organizaciones de filamentos contráctiles que el músculo esquelético. En consecuencia, las células musculares cardíacas y las fibras que forman tienen estriaciones transversales que son evidentes en los cortes histológicos de rutina. Además, las fibras musculares cardíacas exhiben bandas cruzadas bien teñidas, llamadas ***discos intercalares***, que atraviesan las fibras en forma lineal o con frecuencia de un modo que semeja las contrahuellas en una escalera (*fig. 11.14* y lámina 20, figs. 1 y 2, p. 341). Los discos intercalares son sitios de adhesión muy especializados entre células contiguas. Esta adhesión célula-célula lineal de las células musculares cardíacas produce "fibras" de longitud variable. Por lo tanto, a diferencia de las fibras musculares estriadas esqueléticas y viscerales que son células individuales multinucleadas, las fibras musculares cardíacas están compuestas por muchas células cilíndricas unidas extremo con extremo. Asimismo, algunas células musculares cardíacas en una fibra pueden unirse a dos o más células a través de discos intercalares para formar una fibra ramificada.

Estructura del músculo cardíaco

El núcleo de la célula muscular cardíaca está en el centro de la célula

La ubicación central del núcleo de las células musculares cardíacas es una característica que ayuda a distinguir a estas células de las fibras musculares esqueléticas

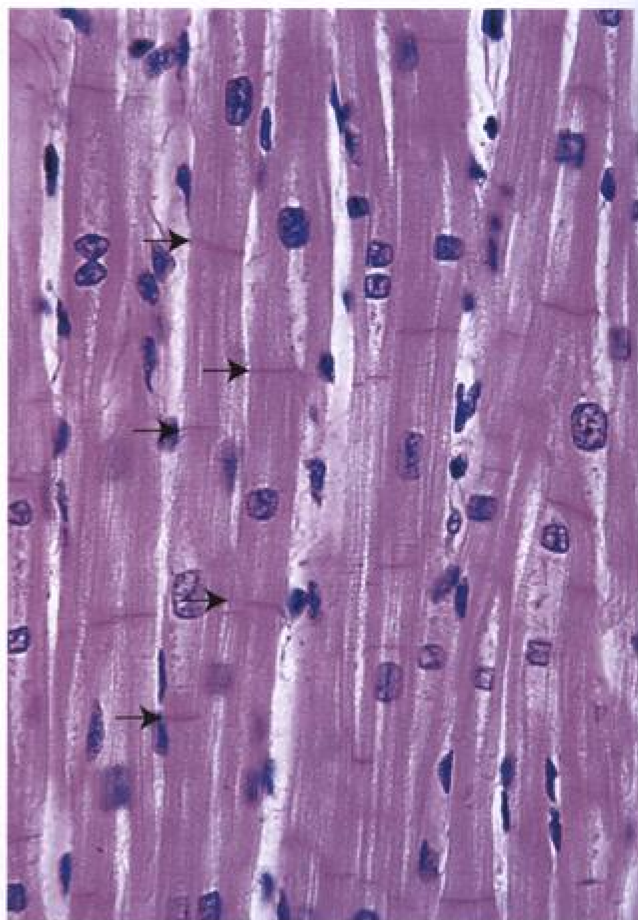


FIGURA 11.14. Microfotografía de músculo cardíaco en corte longitudinal. Las *flechas* señalan los discos intercalares. Estos discos son uniones intercelulares especializadas entre las células musculares cardíacas. Obsérvese también la clara ramificación de las fibras musculares. 360 ×.

multinucleadas, cuyos núcleos son subsarcolémicos. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se ve que las miofibrillas de las células musculares cardíacas se separan para rodear el núcleo y así delimitan una región yuxtanuclear bicónica en la que se concentran los orgánulos celulares. Esta región posee mitocondrias abundantes y contiene el aparato de Golgi, gránulos del pigmento lipofuscina y glucógeno. En las aurículas del corazón los ***gránulos auriculares***, que miden de 0,3 a 0,4 μm de diámetro, también están concentrados en el citoplasma yuxtanuclear. Estos gránulos contienen dos hormonas polipeptídicas: el ***factor natriurético auricular*** (*ANF*) (lat. *natrium*, sodio) y el ***factor natriurético encefálico*** (*BNF*). Ambas hormonas son diuréticas y afectan la excreción urinaria del sodio. Inhiben la secreción de renina por el riñón y la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. También inhiben las contracciones del músculo liso vascular. En la insuficiencia cardíaca congestiva la concentración del BNF circulante se incrementa.

Junto a cada miofibrilla hay abundantes mitocondrias grandes y depósitos de glucógeno

Además de las mitocondrias yuxtanucleares, las células musculares cardíacas tienen mitocondrias voluminosas muy apretadas entre las miofibrillas. Estas mitocondrias grandes con frecuencia se extienden en toda la longitud de un sarcómero y contienen numerosas crestas muy juntas (*fig. 11.15*). Entre las miofibrillas también hay aglomeraciones de gránulos de glucógeno. Así, las estructuras que almacenan energía (gránulos de glucógeno) y las estructuras que liberan y recapturan energía (mitocondrias) están ubicadas junto a las estructuras (miofibrillas) que usan la energía para impulsar la contracción.

Los discos intercalares son uniones entre células musculares cardíacas

Como ya se mencionó, el ***disco intercalar*** representa el sitio de adhesión entre células musculares cardíacas. Con el microscopio óptico el disco aparece como una estructura lineal densa que tiene una orientación transversal con respecto a la fibra muscular. A menudo consiste en segmentos cortos dispuestos como los peldaños de una escalera (*fig. 11.16*). Cuando el sitio del disco intercalar se examina con el MET, la estructura de tinción intensa visible en la microscopia óptica es atribuible a un ***componente transversal*** que cruza las fibras en ángulo recto con respecto a las miofibrillas. El componente transversal es análogo a las contrahuellas de los escalones en una escalera. Un ***componente lateral*** (no visible con el microscopio óptico) ocupa una serie de superficies perpendiculares al componente transversal y se ubica paralelo a las miofibrillas. El componente lateral es análogo a las huellas de los escalones de una escalera. Ambos componentes del disco intercalar contienen uniones célula-célula especializadas entre células musculares cardíacas contiguas:

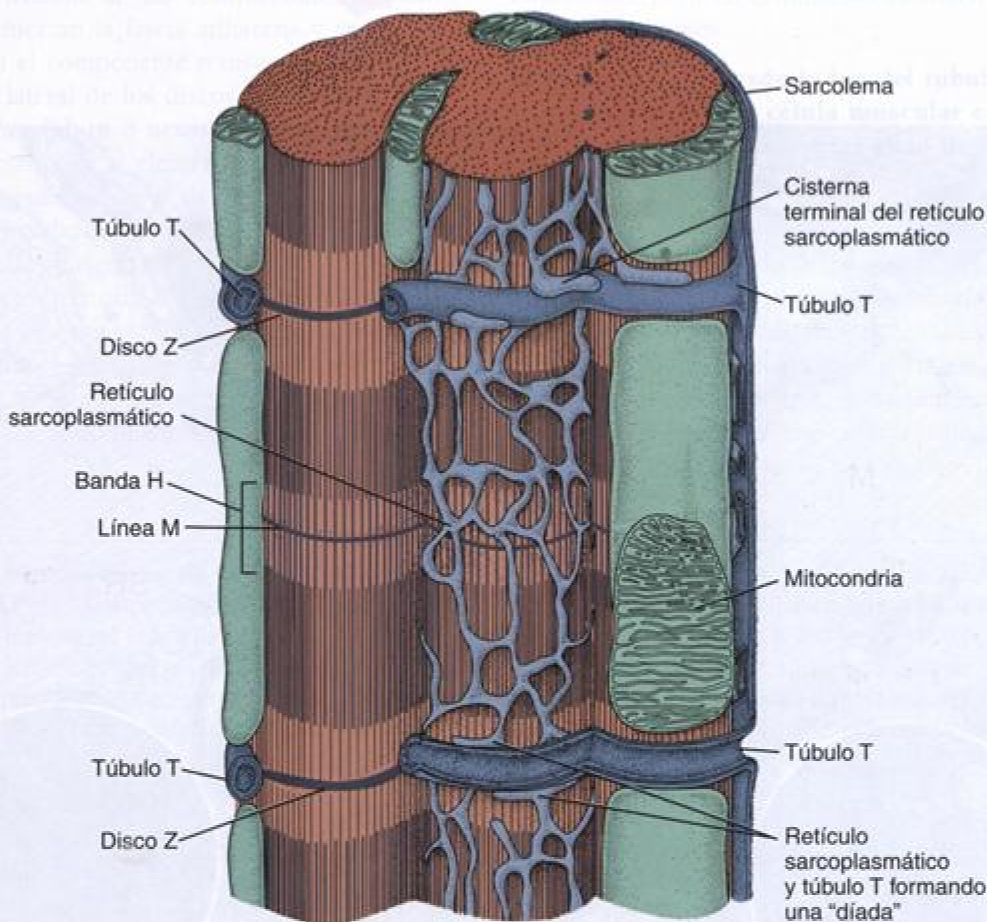
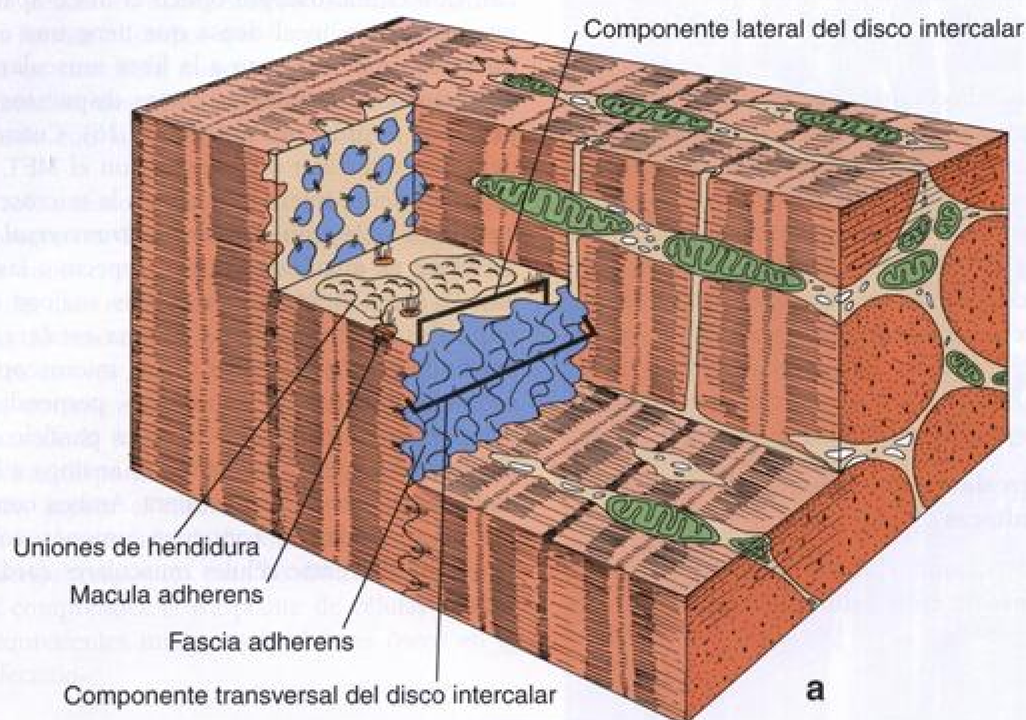


FIGURA 11.15. Diagrama de la organización de la fibra muscular cardíaca. Los túbulos T del músculo cardíaco son mucho más grandes que los del músculo esquelético y llevan una cubierta de material de lámina externa hacia el interior de la célula. También son diferentes porque están ubicados a la altura de los discos Z. La porción del retículo endoplasmático contigua al túbulo T no aparece en la forma de cisternas dilatadas sino que más bien se organiza como una red anastomosada. (Redibujada de Fawcett DW, McNutt NS. The ultrastructure of the cat myocardium. I. Ventricular papillary muscle. J Cell Biol 1969;42: 1-45.)


Componente lateral del disco intercalar
Uniones de hendidura
Macula adherens
Fascia adherens
Componente transversal del disco intercalar
a
M
FA
M
Z
MA
M
Z
GJ
SR
Mi
2
1
GJ
FA
3
MA
b

- *Fascia adherens* (*unión adherente*), que forma el constituyente principal del componente transversal del disco intercalar y es la causa de que este se vea en los preparados de rutina teñidos con H-E. Sostiene las células musculares cardíacas por sus extremos para formar la fibra muscular cardíaca funcional (véase fig. 5.15, p. 128). Siempre aparece como un límite transversal entre las células musculares cardíacas. El MET permite comprobar que en el espacio intercelular entre las células contiguas hay un material electrondenso semejante al hallado en la zonula adherens de los epitelios. La fascia adherens sirve como el sitio en el que los filamentos finos del sarcómero terminal se fijan a la membrana plasmática. De esta manera, la fascia adherens es similar desde el punto de vista funcional a las zonulae adherentes epiteliales, en donde también se fijan los filamentos de actina del velo terminal.
- *Maculae adherentes* (*desmosomas*), que unen las células musculares individuales entre sí. Las maculae adherentes ayudan a impedir que las células se separen ante la tensión de las contracciones regulares repetidas. Refuerzan la fascia adherens y se encuentran tanto en el componente transversal como en el componente lateral de los discos intercalares.
- *Uniones de hendidura* o *nexos* (*uniones comunicantes*), que constituyen el elemento estructural principal del componente lateral del disco intercalar. Las uniones de hendidura proveen continuidad iónica entre las células musculares cardíacas contiguas y de ese modo permiten que moléculas de información pasen de una célula a otra. Este intercambio posibilita que las fibras musculares cardíacas se comporten como un sincitio y al mismo tiempo retengan su integridad y su individualidad. La posición de las uniones de hendidura en las superficies laterales del disco intercalar las protege de las fuerzas generadas durante la contracción.

En las células musculares cardíacas el REL se organiza en una sola red a lo largo del sarcómero, que se extiende de línea Z a línea Z

El REL del músculo cardíaco no está tan bien organizado como el del músculo esquelético. No separa haces de miofilamentos en miofibrillas bien definidas. Los túbulos T del músculo cardíaco penetran en los haces de miofilamentos a la altura de la línea Z, entre los extremos de la red de REL. En consecuencia, en la célula muscular cardíaca hay un solo túbulo T por sarcómero. Cisternas terminales pequeñas del REL interaccionan con los túbulos T para formar una ***díada*** a la altura de la línea Z (véase fig. 11.15). La lámina externa se adhiere a la membrana plasmática invaginada del túbulo T al penetrar en el citoplasma de la célula muscular. En el músculo cardíaco ventricular los túbulos T son más grandes y más abundantes que en el músculo esquelético, pero en el músculo cardíaco auricular son menos numerosos.

El paso de Ca^{2+} desde la luz del túbulo T hacia el sarcoplasma de una célula muscular cardíaca es indispensable para iniciar el ciclo de la contracción

Como se comentó en la sección dedicada al tejido muscular esquelético, la despolarización de la membrana del túbulo T activa ***proteínas sensoras de voltaje***, que se asemejan a canales de Ca^{2+} en cuanto a su estructura y su función. A diferencia de lo que ocurre con la célula muscular esquelética, la despolarización de larga duración en la célula muscular cardíaca activa estos

FIGURA 11.16. Estructura de la fibra muscular cardíaca. a. Vista tridimensional de un disco intercalar, que es un sitio de adhesión muy especializado entre células musculares cardíacas contiguas. El disco intercalar está formado por un componente transversal (*en azul*) que cruza las fibras en ángulo recto con respecto a la miofibrillas (un análogo de las contrahuellas de los escalones de una escalera) y un componente lateral (*en beige*) que ocupa una serie de superficies perpendiculares al componente transversal y paralelas a las miofibrillas (un análogo de las huellas de los escalones de una escalera). La fascia adherens es el constituyente principal del componente transversal. Sostiene las células musculares cardíacas por sus extremos y sirve como sitio de fijación para los filamentos finos. Las maculae adherentes refuerzan la fascia adherens y también se encuentran en el componente lateral. Las uniones de hendidura (nexos) están sólo en el componente lateral del disco intercalar. **b.** En esta microfotografía electrónica se ven porciones de dos células musculares cardíacas unidas por un disco intercalar. La línea de unión entre las dos células adopta un curso escaleriforme irregular con varios giros en ángulo casi recto. En su trayecto se distinguen las diferentes partes del disco intercalar. Estas son los componentes transversales (fascia adherens y maculae adherentes) y los componentes laterales (uniones de hendidura y maculae adherentes). La macula adherens (*MA*) aparece ampliada en el **detalle 1** (62 000 ×). La fascia adherens (*FA*) es más extensa que la macula adherens y está distribuida en una superficie mayor de límites irregulares. La fascia adherens aparece ampliada en el **detalle 3** (62 000 ×). La fascia adherens del disco intercalar es un equivalente de la zonula adherens de otros tejidos. La unión de hendidura (*GJ*) aparece ampliada en el **detalle 2** (62 000 ×). También se ven otras estructuras típicas de la célula muscular cardíaca: mitocondrias (*M*), retículo sarcoplasmático (*SR*) y los componentes del sarcómero, incluidas las líneas Z (*Z*), las líneas M (*M*) y los miofilamentos. Este especimen particular se halla en un estado muy contraído y, en consecuencia, la banda I casi no se ve. 30 000 ×.

sensores y estimula su cambio de conformación lento hacia canales de Ca^{2+} funcionales (*fig. 11.17*). Por lo tanto, en la primera etapa del ciclo de contracción del músculo cardíaco el Ca^{2+} de la luz del túbulo T se transporta hacia el sarcoplasma de la célula muscular cardíaca, lo que abre ***canales con compuerta para la liberación de*** Ca^{2+} en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplasmático. Este ***"mecanismo de liberación del calcio desencadenado por el calcio"*** causa una liberación masiva y rápida de Ca^{2+} adicional que inicia los pasos ulteriores del ciclo de la contracción, los cuales son idénticos a los del músculo esquelético. Las diferencias entre la iniciación de la contracción muscular esquelética y cardíaca –la despolarización de la membrana de duración más larga y la activación de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la pared del túbulo T– son la causa de un retraso de unos 200 milisegundos desde el comienzo de la despolarización en la contracción muscular cardíaca (véase fig. 11.11).

En las células musculares cardíacas se comprueba una contracción rítmica espontánea

La contracción espontánea intrínseca (latido) del músculo cardíaco se ve tanto en las células musculares cardíacas embrionarias como en las células musculares cardíacas de cultivos de tejidos. El latido cardíaco es iniciado, regulado localmente y coordinado por células musculares cardíacas modificadas que están especializadas y reciben el nombre de ***células de conducción cardíaca*** (lámina 21, p. 343). Estas células se organizan en nódulos y fibras de conducción muy especializadas (***fibras de Purkinje***) que generan y transmiten con rapidez el impulso contráctil a las diversas partes del miocardio en una secuencia precisa. En conjunto forman el sistema cardionector o sistema de conducción cardíaco de los impulsos. En los nódulos terminan fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas. La estimulación simpática acelera los latidos cardíacos porque aumenta la frecuencia de los impulsos a las células de conducción cardíaca. La estimulación parasimpática enlentece los latidos porque disminuye la frecuencia de los impulsos. Los impulsos transmitidos por estos nervios no inician la contracción sino que sólo modifican la frecuencia de la contracción muscular cardíaca intrínseca por sus efectos sobre los nódulos. La estructura y las funciones del sistema de conducción cardíaco se describen en el capítulo 13 (Aparato cardiovascular).

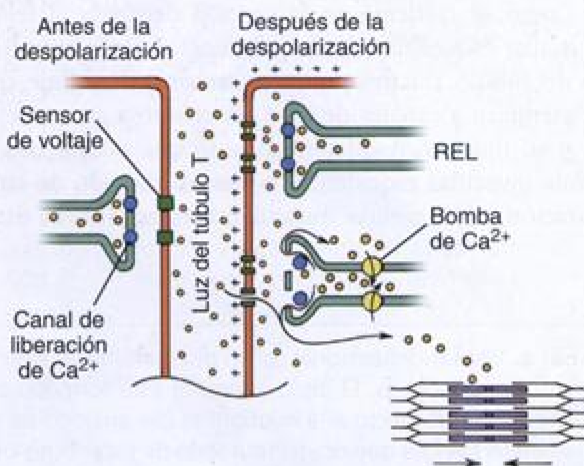


FIGURA 11.17. Movimiento de los iones de calcio después de la despolarización de la membrana plasmática de la célula muscular cardíaca. La despolarización de la membrana del túbulo T activa proteínas sensoras de voltaje que actúan como canales de Ca^{2+}. Al principio el Ca^{2+} se transporta desde la luz del túbulo T a través de los canales de las proteínas sensoras de voltaje hacia el sarcoplasma de la célula muscular cardíaca (lo cual se ilustra junto al saco terminal superior derecho del REL). A continuación el Ca^{2+} activa canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplasmático. Esto causa la liberación masiva del Ca^{2+} secuestrado desde el REL hacia el sarcoplasma e inicia el ciclo de la contracción.

Lesión y reparación

Una lesión focalizada del tejido muscular cardíaco con muerte de las células se repara mediante la formación de tejido conjuntivo denso. En consecuencia, la función cardíaca se interrumpe en el sitio de la lesión. Este patrón de lesión y reparación es el que se ve en el ***infarto de miocardio*** (IM) no letal. La sospecha de un IM en una persona puede confirmarse mediante la detección de marcadores específicos en la sangre. Estos marcadores son las subunidades estructurales TnI y TnT del complejo de la troponina cardíaca, que suelen aparecer en la sangre 3 a 12 horas después de un IM. La concentración de TnI permanece elevada hasta 2 semanas a partir del momento de la lesión inicial y en consecuencia se considera un marcador excelente para el diagnóstico de un IM que ha ocurrido recientemente.

Las células musculares cardíacas maduras tienen la capacidad de dividirse

Antes se creía que las células musculares cardíacas destruidas no podían ser reemplazadas por células musculares nuevas. Varios estudios recientes de corazones extraídos de personas que habían recibido trasplantes permitieron detectar núcleos en proceso de mitosis. Aunque la cantidad de núcleos mitóticos en estos corazones es escasa (0,1%), el fenómeno indica que las células dañadas podrían ser reemplazadas. Este hallazgo es prometedor porque alienta la esperanza de que en el futuro sea posible desarrollar un método que induzca la regeneración del músculo cardíaco humano con el fin de reemplazar las células dañadas por tejido sano.

■ MÚSCULO LISO

El músculo liso en general se presenta en la forma de haces o láminas de células fusiformes alargadas con finos extremos aguzados (*fig. 11.18* y lámina 22, p. 345). Las células, también llamadas fibras, tienen una longitud que oscila entre 20 µm en las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y unos 200 µm en la pared intestinal, pero pueden alcanzar los 500 µm en la pared del útero durante la gestación. Las células musculares lisas están interconectadas por uniones de hendidura (nexos), las uniones de comunicación especializadas que hay entre las células (*fig. 11.19*). Moléculas pequeñas o iones, que pueden pasar de una célula a otra a través de estas uniones, proveen vínculos de comunicación que regulan la contracción de todo un haz o de toda una lámina de células musculares lisas.

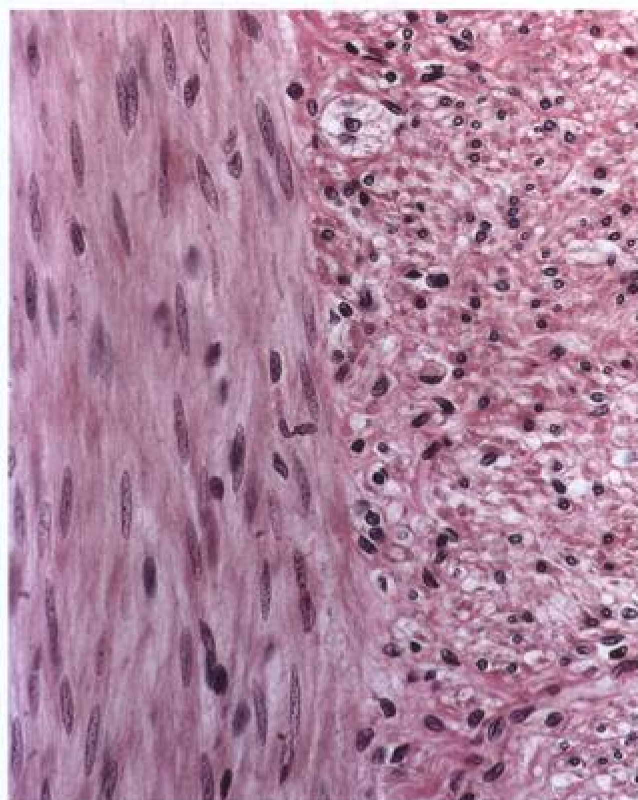


FIGURA 11.18. Microfotografía del músculo liso de un colon humano. El músculo liso que se muestra en esta microfotografía está dispuesto en dos capas. A la izquierda las células musculares están seccionadas longitudinalmente; a la derecha, el corte es transversal. Las células musculares lisas son alargadas y tienen los extremos aguzados. Obsérvese que los núcleos de las células musculares en corte longitudinal son alargados y sus extremos romos. En cambio, los núcleos de las células musculares en los cortes transversales tienen un contorno circular. Asimismo, en este corte algunas células parecen carecer de núcleo, un reflejo de que la célula se seccionó a la altura de uno de sus extremos. Nótese también que los límites entre las fibras musculares lisas seccionadas longitudinalmente no son nítidos por la manera en que las células se disponen unas sobre otras en el espesor del corte. 400 ×.

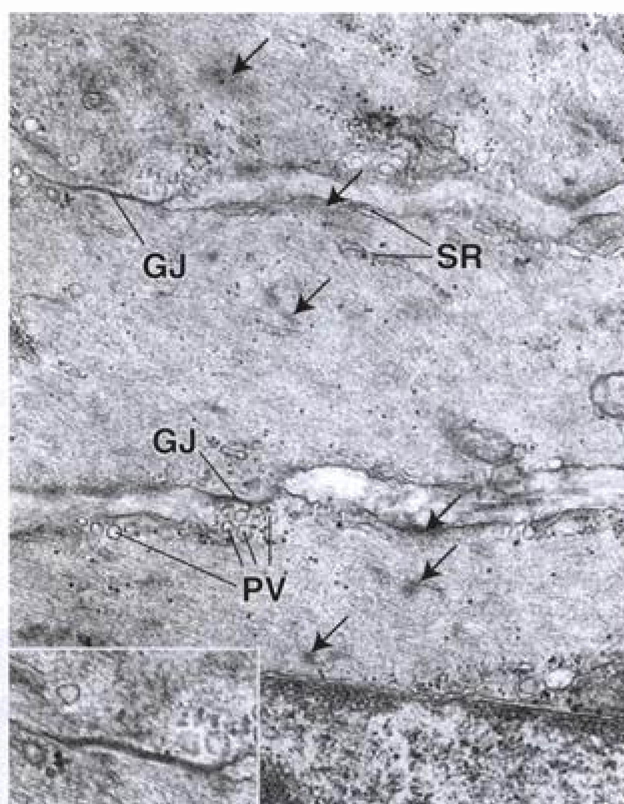


FIGURA 11.19. Microfotografía electrónica de células musculares lisas. Esta microfotografía electrónica muestra partes de tres células musculares lisas. El núcleo de una de las células se ve en la parte inferior de la fotografía. Casi todo el citoplasma está ocupado por filamentos finos (de actina), que apenas se distinguen con este aumento. Las densidades citoplasmáticas, o cuerpos densos, que contienen α-actinina son evidentes entre los miofilamentos (*flechas*). También se señalan cisternas del retículo sarcoplasmático (*SR*) y las vesículas de pinocitosis (*PV*). Las otras dos células en la parte media y superior de la microfotografía poseen uniones de hendidura (*GJ*) visibles que permiten la comunicación entre células contiguas. Las partículas oscuras pequeñas son de glucógeno. 25 000 ×. **Detalle.** Ampliación de la unión de hendidura. Obsérvese la presencia de vesículas pinocíticas. 35 000 ×.

Por la concentración de actina y miosina que contiene el citoplasma de las células musculares lisas se tiñe de manera bastante uniforme con la eosina en los cortes de rutina coloreados con H-E. En el músculo liso los núcleos están ubicados en el centro de la célula y con frecuencia exhiben un aspecto en tirabuzón en los cortes longitudinales. Esta característica se debe a la contracción de la célula durante la fijación y suele ser útil para distinguir las células musculares lisas de los fibroblastos en los cortes histológicos de rutina. En la célula no contraída el núcleo aparece como una estructura alargada con bordes romos (aspecto "en cigarro") en el eje central de la célula. Cuando el núcleo queda incluido en un corte trans-

versal de una fibra muscular lisa se ve como una silueta circular o redondeada sin importar que la célula esté contraída o relajada. Con el MET se comprueba que casi todos los orgánulos citoplasmáticos se concentran en cada extremo del núcleo. Hay mitocondrias abundantes, algunas cisternas del RER, ribosomas libres, gránulos de glucógeno y un aparato de Golgi pequeño.

Estructura del músculo liso

Las células musculares lisas poseen un aparato contráctil de filamentos finos y gruesos y un citoesqueleto de filamentos intermedios de desmina y vimentina

El resto del sarcoplasma está repleto de filamentos finos que forman una parte del aparato contráctil. Los filamentos gruesos de miosina están dispersos por todo el sarcoplasma de la célula muscular lisa. Son muy lábiles y tienen tendencia a desaparecer durante la preparación del tejido. No obstante, se pueden utilizar técnicas especiales para preservar la integridad estructural de los filamentos gruesos de miosina y de esa manera identificarlos con el MET. Los filamentos finos de una célula muscular lisa están adheridos a ***densidades citoplasmáticas*** o ***cuerpos densos*** que se ven entre los filamentos (*fig. 11.20*). Estas estructuras se hallan distribuidas por todo el sarcoplasma en una red de filamentos intermedios de la proteína ***desmina*** (el músculo liso vascular contiene filamentos de ***vimentina*** además de los de desmina), que son parte del citoesqueleto de la célula.

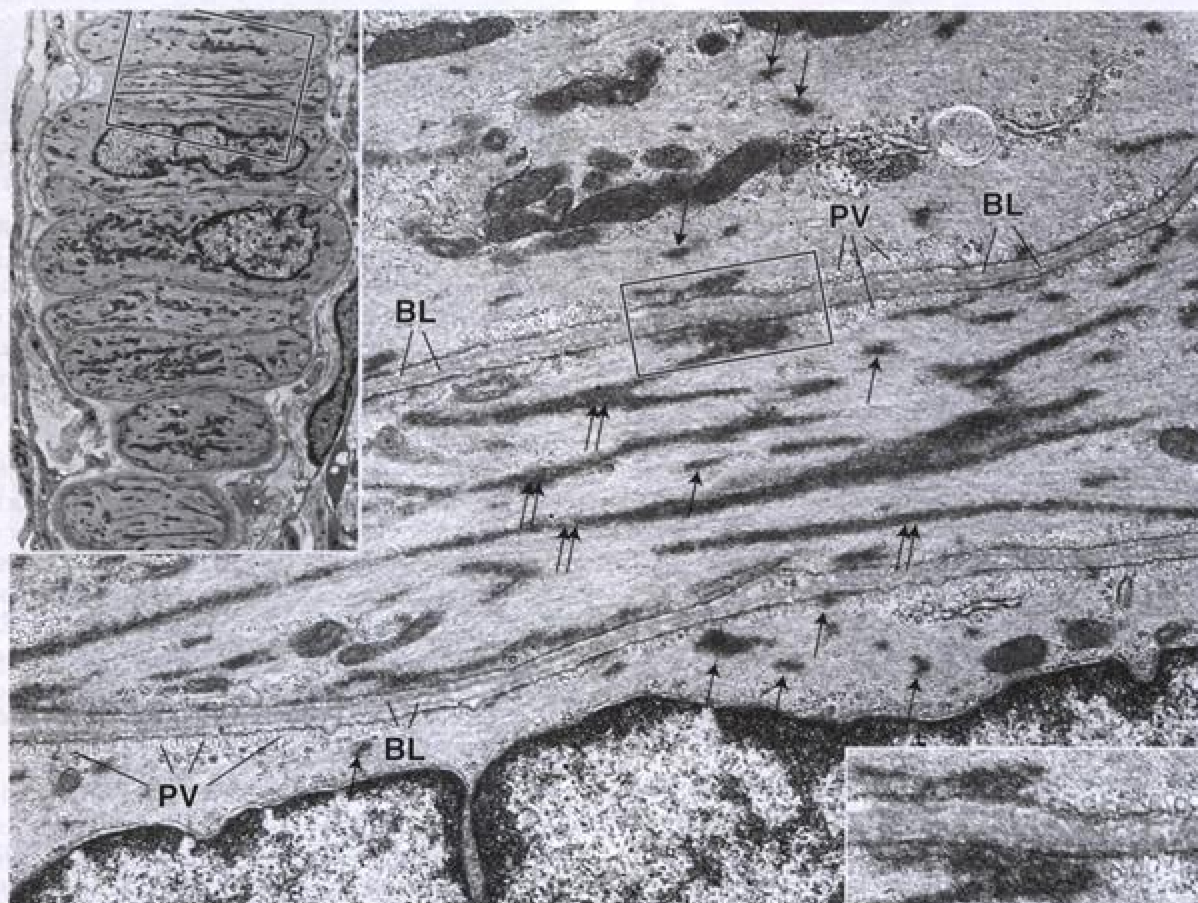


FIGURA 11.20. Microfotografías electrónicas que muestran densidades citoplasmáticas en células musculares lisas vasculares. Imagen del ángulo superior izquierdo. El plano del corte sólo incluye las células musculares lisas de la pared vascular. El *rectángulo inclinado* dentro de la imagen del ángulo superior izquierdo contiene porciones de tres células musculares que aparecen con más aumento en la microfotografía electrónica grande. Las densidades citoplasmáticas (*flechas simples*) con contenido de α-actinina suelen aparecer como masas irregulares que en algunos casos entran en contacto con la membrana plasmática y se adhieren a ella. La célula del centro de la microfotografía se seccionó en un plano cercano a su superficie y en ella se ven estas mismas densidades como una estructura ramificada (*flechas dobles*). Un modelo tridimensional de las densidades citoplasmáticas delataría su aspecto de red anastomosada. *BL*, lámina basal (externa); *PV*, vesículas pinocíticas. 27 000 ×. **Detalle inferior.** Más aumento de las densidades citoplasmáticas adheridas a la membrana plasmática de la región contenida dentro del *rectángulo alargado*. Obsérvese que cada célula posee una lámina basal (externa). Además, las vesículas pinocíticas aparecen en diferentes etapas de su formación. 49 500 ×.

Los componentes del aparato contráctil de las células musculares lisas son:

- *Filamentos finos* que contienen ***actina***, la isoforma muscular lisa de la ***tropomiosina***, y dos proteínas específicas del músculo liso, la ***caldesmona*** y la ***calponina***. Con la tropomiosina muscular lisa no hay troponina asociada. La actina participa en la interacción generadora de fuerza con las moléculas de miosina II. La investigación indica que la posición de la tropomiosina sobre el filamento de actina está regulada por la fosforilación de las cabezas de la miosina. La caldesmona (120 a 150 kDa) y la calponina (34 kDa) son proteínas fijadoras de actina que bloquean el sitio de unión para la miosina. La acción de estas proteínas es dependiente del Ca^{2+} y también está controlada por la fosforilación de las cabezas de la miosina.
- *Filamentos gruesos* que contienen ***miosina II*** y que son un poco diferentes de los que hay en el músculo esquelético. Esta miosina también está compuesta por dos cadenas polipeptídicas pesadas y cuatro cadenas ligeras. Sin embargo, la estructura de los filamentos gruesos de la célula muscular lisa es diferente de la de los filamentos gruesos de la célula muscular esquelética. En lugar de adquirir una organización bipolar, las moléculas de miosina II están orientadas en una dirección en un lado del filamento y en la dirección opuesta en el otro lado. En esta distribución las moléculas de miosina están escalonadas en paralelo entre dos vecinas inmediatas y también están unidas a una compañera antiparalela mediante una superposición breve en el extremo distal de sus colas (*fig. 11.21*). La polaridad de las cabezas de la miosina es la misma en toda la longitud de un lado del filamento y la opuesta en el otro lado. Este ***filamento de miosina polar lateral*** tampoco tiene una "región desnuda" central sino que exhibe extremos desnudos aguzados asimétricos. Esta organización torna máxima la interacción de los filamentos gruesos con los finos, lo que permite que los filamentos finos superpuestos sean arrastrados en toda la longitud de los filamentos gruesos.

Otras proteínas del músculo liso también asociadas con el aparato contráctil son la ***cinasa de las cadenas ligeras de la miosina*** (***MLCK***), la **α-actinina** y la ***calmodulina***. La MLCK es una enzima de 130-150 kDa que inicia el ciclo de la contracción del músculo liso (véase después). La α-actinina es una proteína de 31 kDa que forma el componente estructural de los cuerpos densos. La calmodulina, una proteína fijadora de Ca^{2+} de 17 kDa, está emparentada con la TnC del músculo esquelético, que regula la concentración intracelular del Ca^{2+}. Un ***complejo Ca^{2+}-calmodulina*** se une a la MLCK para activar esta enzima. Junto con la caldesmona también regularía su fosforilación y su separación de la actina F.

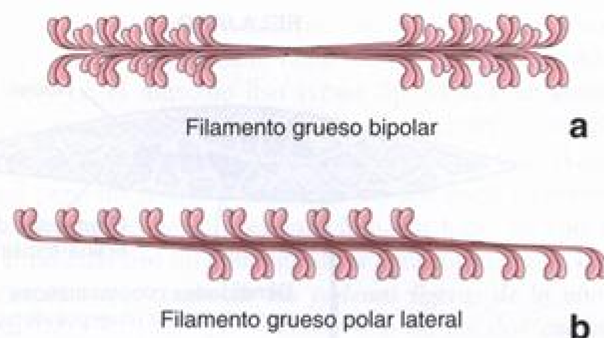


FIGURA 11.21. Comparación de los filamentos de miosina de las células musculares esquelética y lisa. Este esquema ilustra las organizaciones diferentes de los filamentos gruesos de miosina. **a.** Los filamentos gruesos bipolares están presentes en los músculos esquelético y cardíaco. Sus moléculas de miosina se organizan en forma paralela-antiparalela helicoidal, con sus cabezas globulares que se proyectan desde ambos extremos del filamento. Este filamento tiene una "región desnuda" en su segmento medio, que no posee cabezas globulares. **b.** Los filamentos gruesos no helicoidales polares laterales se hallan presentes en el músculo liso. En estos filamentos las moléculas de miosina están desfasadas en paralelo por dos vecinas inmediatas y también están unidas a una homóloga antiparalela mediante una superposición breve a la altura del extremo terminal de sus colas. La polaridad de las cabezas de miosina es la misma a todo lo largo de un lado del filamento y la contraria del lado opuesto. No hay una "región desnuda" central; en cambio, el filamento exhibe extremos desnudos adelgazados asimétricos.

Los cuerpos densos proveen un sitio de fijación para los filamentos finos y los filamentos intermedios

Los cuerpos densos contienen una variedad de proteínas de placa de adhesión, incluida la α-actinina, que fijan filamentos tanto finos como intermedios al sarcolema en forma directa o indirecta. Desempeñan un papel importante en la transmisión de las fuerzas contráctiles generadas en el interior de la célula hacia la superficie celular, lo que altera la forma de la célula (*fig. 11.22*). Estos cuerpos densos son análogos intracelulares de las líneas Z del músculo estriado. Este concepto es sustentado por el hallazgo de que, si bien con frecuencia los cuerpos densos se ven como pequeños corpúsculos electrondensos irregulares y aislados, también pueden aparecer como estructuras lineales irregulares. En cortes fortuitos los cuerpos densos exhiben una configuración ramificada acorde con una red anastomótica tridimensional que se extiende desde el sarcolema hacia el interior de la célula (véase fig. 11.20).

La contracción del músculo liso es iniciada por una gran variedad de impulsos que incluyen estímulos mecánicos, eléctricos y químicos

Los mecanismos que causan la contracción de las

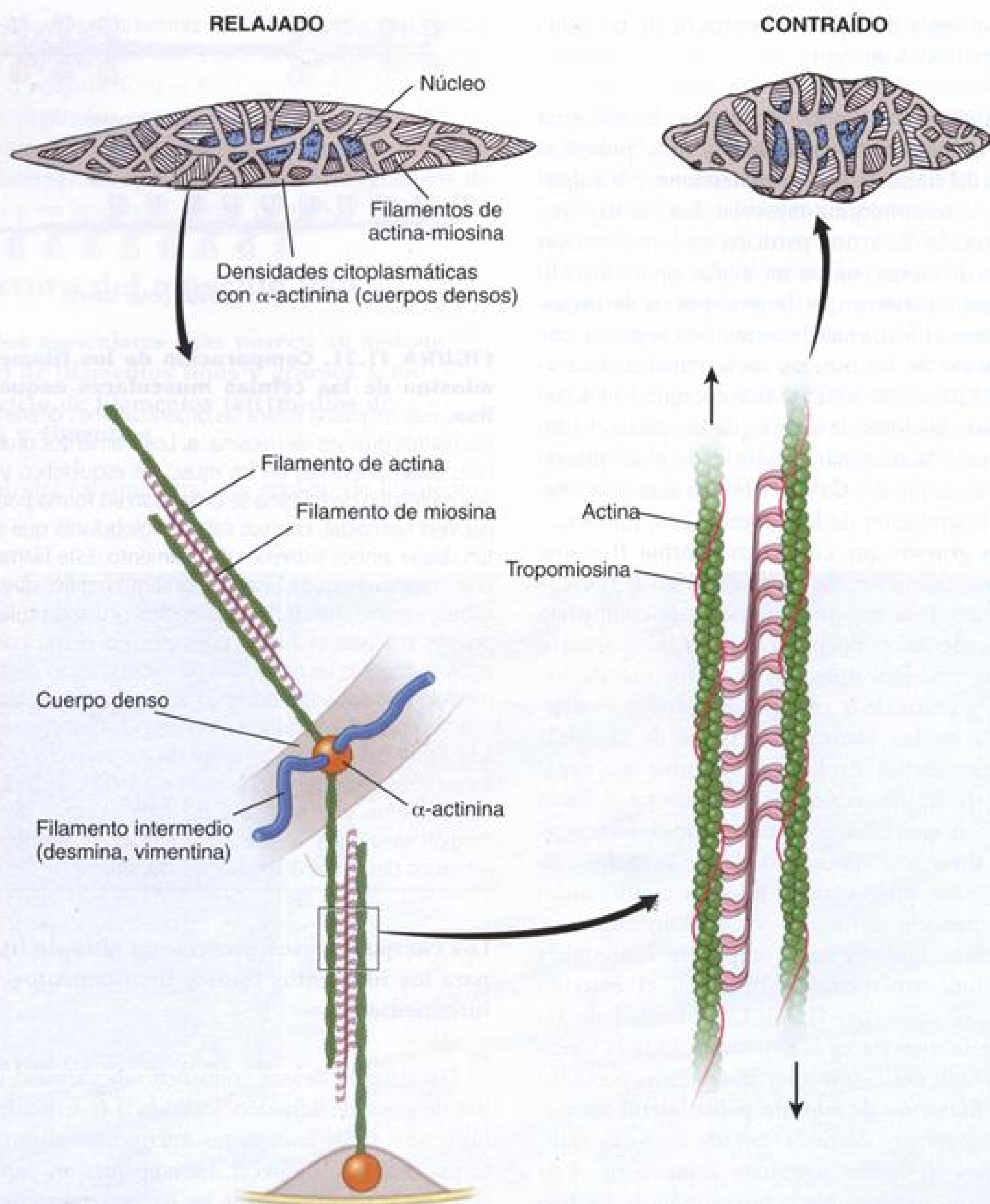


FIGURA 11.22. Modelo propuesto para la contracción de la célula muscular lisa. Haces de miofilamentos que contienen filamentos finos y gruesos (*en rojo*) se adhieren a densidades citoplasmáticas (*en beige*). Estas a su vez se adhieren al sarcolema. Las densidades citoplasmáticas son análogos de las líneas Z del músculo estriado. Contienen la proteína fijadora de actina α-actinina. Dado que los haces de filamentos contráctiles tienen una orientación oblicua con respecto al eje longitudinal de la fibra, su contracción acorta la célula y produce la forma "en tirabuzón" del núcleo.

células musculares lisas son muy diferentes de los de las células musculares estriadas. El músculo liso tiene diversos mecanismos de transducción de señales que inician y modulan la contracción de sus células. Todos conducen a la elevación de la concentración intracelular del Ca^{2+}, que es la responsable directa de la contracción muscular. Así, la contracción del músculo liso puede ser desencadenada por:

- *Impulsos mecánicos*, como el estiramiento pasivo del músculo liso vascular. Los impulsos mecánicos activan canales iónicos mecanosensibles que conducen a la iniciación de la contracción muscular espontánea (reflejo miógeno).
- *Despolarizaciones eléctricas*, como las que ocurren durante la estimulación nerviosa del músculo liso. La liberación de los neurotransmisores acetilcolina y noradrenalina desde sus terminaciones nerviosas sinápticas estimula receptores ubicados en la membrana plas-

mática de la célula muscular y cambia el potencial de la membrana. Esto causa la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje (véase luego).

- ***Estímulos químicos***, como los producidos por la angiotensina II, la vasopresina o el tromboxano A_2, que actúan sobre receptores de membrana celular específicos que conducen a la contracción muscular. Estas sustancias utilizan mecanismos de segundos mensajeros que no necesitan la generación de un potencial de acción y una despolarización celular para desencadenar la contracción. Los mecanismos de segundo mensajero utilizados más a menudo por la célula muscular lisa son el del ***inositol 1,4,5-trifosfato (IP$_3$)***, los acoplados con proteínas G y el del óxido nítrico (NO)-cGMP.

Las células musculares lisas carecen de un sistema T

Un aspecto característico de las células musculares lisas es la presencia de gran cantidad de invaginaciones de la membrana celular que parecen ***cavéolas*** (véase fig. 11.19). Debajo de la membrana plasmática y con frecuencia en las cercanías de las pocas cisternas del REL hay vesículas citoplasmáticas. Se cree que las invaginaciones de la membrana celular y las vesículas subyacentes junto con el REL funcionan de una manera análoga a la del sistema T del músculo esquelético para entregar Ca^{2+} al citoplasma. Las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} son muy importantes para la regulación de la contracción del músculo liso.

El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} en la célula muscular lisa se logra mediante la despolarización de la membrana celular con la activación ulterior de ***proteínas sensoras de voltaje*** o mediante la activación directa de ***canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+}*** en el REL por una molécula segundo mensajero, en general IP_3. El receptor de IP_3 está ubicado en la membrana del REL y tiene propiedades semejantes a las de los canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+}. La cantidad de Ca^{2+} que entra en la célula después de la activación de la proteína sensora de voltaje suele ser insuficiente para iniciar la contracción muscular lisa y debe suplementarse con la liberación de Ca^{2+} desde el REL. Luego el Ca^{2+} se une a la calmodulina, que activa la fosforilación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina para iniciar la contracción. Después del comienzo del ciclo de la contracción el Ca^{2+} es extraído del sarcoplasma por ***bombas de calcio dependientes de ATP*** y se vuelve a secuestrar en el REL o se envía al medio extracelular.

La contracción del músculo liso está regulada por el sistema Ca^{2+}-calmodulina/cinasa de las cadenas ligeras de la miosina

Una versión modificada del modelo del deslizamiento de los filamentos descrito en la página 288 puede explicar la contracción tanto en el músculo estriado como en el músculo liso (véase fig. 11.22). Lo mismo que en el músculo estriado, la contracción es iniciada por un aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citosol pero no ocurre a través de un complejo troponina-tropomiosina en el filamento fino. En lugar de ello, en el músculo liso un aumento de la concentración de Ca^{2+} estimula una ***cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK)*** para que fosforile una de las dos ***cadenas ligeras reguladoras*** de la molécula de miosina. El Ca^{2+} se une a la calmodulina para formar el ***complejo Ca^{2+}-calmodulina***, el que a su vez se une a la MLCK para activar la reacción de fosforilación de la cadena ligera reguladora de la miosina (*fig. 11.23*). Cuando la cadena ligera de la miosina se fosforila, el sitio de fijación para la actina en la cabeza de la miosina se activa y se une a la actina. Si hay ATP, la cabeza de la miosina se flexiona y produce la contracción. Cuando se desfosforila, la cabeza de la miosina se disocia de la actina. Esta fosforilación ocurre lentamente y con frecuencia toma hasta un segundo alcanzar la contracción máxima.

La miosina de la célula muscular lisa hidroliza ATP en alrededor del 10% de la proporción que le corresponde al músculo esquelético, lo que produce un ciclo de formación de puentes cruzados lento cuya consecuencia es la contracción lenta de estas células. Por eso, las células musculares lisas y las células no musculares que se contraen por este mismo mecanismo pueden tener contracciones sostenidas durante períodos prolongados con el uso de sólo el 10% del ATP que utilizaría una célula muscular estriada para realizar el mismo trabajo.

La fuerza de la contracción del músculo liso puede mantenerse por períodos prolongados en un "estado trabado"

Además de la fosforilación normal de las cadenas ligeras reguladoras de la miosina, las células musculares lisas poseen un mecanismo secundario que les permite mantener una contracción prolongada con un gasto mínimo de ATP. Este mecanismo se detecta, por ejemplo, en el músculo liso vascular y se utiliza para mantener la fuerza de la contracción (tono vascular) durante un período prolongado. Este llamado ***estado trabado*** de la contracción muscular lisa ocurre después de la fosforilación inicial de la miosina, dependiente del Ca^{2+}. La cabeza de la miosina adherida a la molécula de actina se desfosforila, lo que causa una disminución de su actividad de ATPasa. Como consecuencia de la reducción de la actividad de ATPasa la cabeza de la miosina pierde la capacidad de desprenderse del filamento de actina, lo que mantiene el estado contraído. El estado trabado se parece en muchos aspectos a la rigidez cadavérica del músculo estriado.

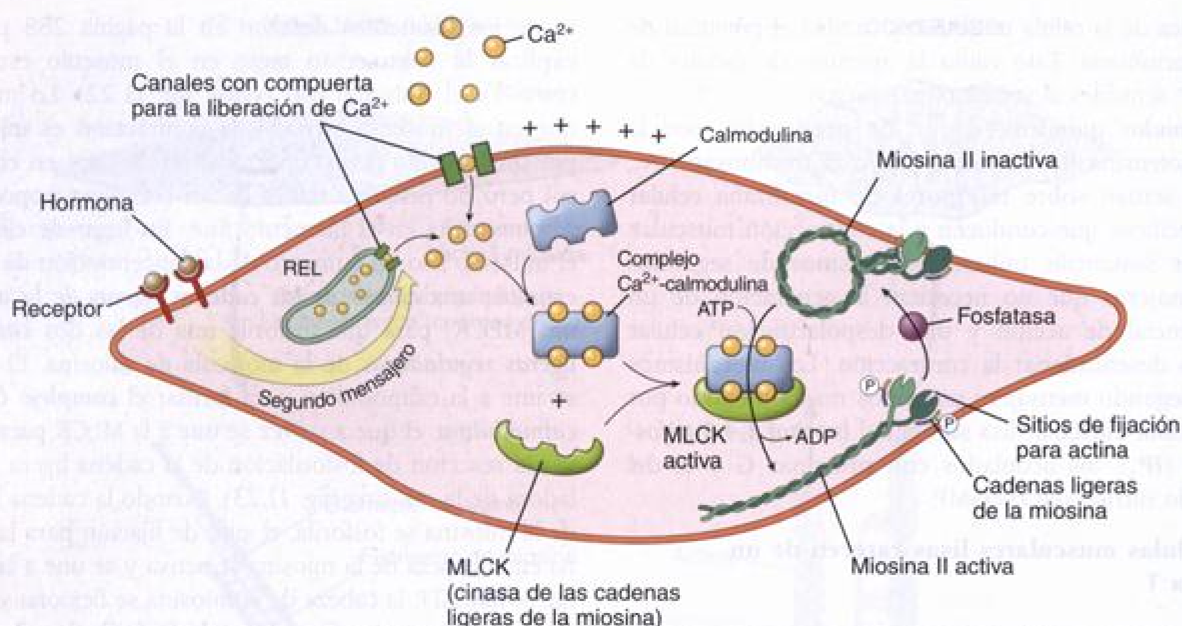


FIGURA 11.23. Representación esquemática que ilustra los pasos que conducen a la iniciación de la contracción del músculo liso. Para iniciar la contracción del músculo liso es necesario un aumento de la concentración del Ca^{2+} en el citosol. Este aumento se logra mediante la despolarización inicial de la membrana celular o mediante la estimulación hormonal de receptores superficiales de la célula. El Ca^{2+} intracitosólico se une a la calmodulina (4 iones de Ca^{2+} por cada molécula de calmodulina) para formar el complejo Ca^{2+}-calmodulina. Luego este complejo se une a la cinasa de la cadena ligera de la miosina (MLCK) para fosforilar una de las dos cadenas ligeras reguladoras de la molécula de miosina. Una vez fosforilada la miosina cambia su conformación y se activa el sitio de fijación para la actina que hay en su cabeza, lo que le permite adherirse a la actina. En presencia de ATP la cabeza de la miosina se flexiona y se produce la contracción. *REL*, retículo endoplasmático liso.

Aspectos funcionales del músculo liso

El músculo liso se especializa en la contracción lenta y prolongada

Como ya se mencionó, las células musculares lisas pueden permanecer contraídas por períodos prolongados sin fatigarse. Se pueden contraer a la manera de una onda y producir movimientos peristálticos como los del tubo digestivo y la vía espermática del varón o la contracción puede ocurrir en todo el músculo al mismo tiempo para producir movimientos expulsivos como los de la vejiga, la vesícula biliar y el útero. El músculo liso tiene una ***actividad contráctil espontánea*** en ausencia de estímulos nerviosos.

La contracción del músculo liso suele ser regulada por neuronas posganglionares del ***sistema nervioso autónomo*** (***SNA***); la mayor parte del músculo liso está inervada en forma directa tanto por nervios simpáticos como parasimpáticos. En el tubo digestivo el tercer componente del SNA, la ***división entérica***, es la fuente primaria de nervios para las capas musculares.

Aunque la mayor parte del Ca^{2+} entra en el citoplasma durante la despolarización a través de canales de Ca^{2+} activados por voltaje, algunos canales de Ca^{2+}, llamados ***canales de Ca^{2+} activados por ligando***, son activados por hormonas a través de sus mecanismos de segundo mensajero (véase fig. 11.23). En consecuencia, la contracción del músculo liso también puede ser iniciada por ciertas hormonas secretadas desde el lóbulo posterior de la glándula pituitaria (neurohipófisis), por ejemplo la oxitocina y, en menor medida, la hormona antidiurética (ADH). Además, las células musculares lisas pueden ser estimuladas o inhibidas por hormonas secretadas por la médula suprarrenal (p. ej., adrenalina y noradrenalina). La oxitocina es un poderoso estimulante de la contracción del músculo liso y su liberación desde la neurohipófisis desempeña un papel esencial en la contracción uterina durante el parto. Con frecuencia se la utiliza para inducir o mejorar el trabajo de parto. Muchas secreciones peptídicas de células enteroendocrinas también estimulan o inhiben la contracción del músculo liso, en particular en el tubo digestivo y sus órganos asociados.

En el músculo liso las terminaciones nerviosas sólo se ven en el tejido conjuntivo contiguo a las células musculares

Las fibras nerviosas transcurren en el tejido conjuntivo dentro de los haces de células musculares lisas;

Recuadro 11.5 Consideraciones funcionales: comparación de los tres tipos musculares

El músculo cardíaco comparte características estructurales y funcionales con el músculo esquelético y el músculo liso. Tanto en el músculo cardíaco como en el músculo esquelético los elementos contráctiles –filamentos finos y gruesos– están organizados en sarcómeros rodeados por el REL y mitocondrias. Tanto las células musculares cardíacas como las células musculares lisas conservan su individualidad, aunque ambas están en comunicación funcional con sus vecinas a través de uniones de hendidura. Además, las células musculares cardíacas y lisas tienen una contracción espontánea que está regulada pero que no es iniciada por estímulos nerviosos autónomos o estímulos hormonales. Ambas poseen núcleos centrales y orgánulos perinucleares. Estas características comunes indican que el músculo cardíaco habría evolucionado en la dirección del músculo esquelético a partir del músculo liso de sistemas circulatorios primitivos. En el cuadro adjunto se reseñan las características principales de los tres tipos de músculo.

Comparación de los tres tipos musculares

	Esquelético	Cardíaco	Liso
Características estructurales			
Célula muscular	Célula grande y alargada de 10-100 µm de diámetro y hasta 100 cm de longitud (m. sartorio)	Célula corta y angosta de 10-15 µm de diámetro y 80-100 µm de longitud	Células alargadas y fusiformes, de 0,2-2 µm de diámetro y 20-200 µm de longitud
Ubicación	Músculos asociados con el esqueleto, músculos estriados viscerales (p. ej., lengua, esófago, diafragma)	Corazón, venas cavas superior e inferior, venas pulmonares	Vasos, vísceras y otros órganos
Componentes de tejido conjuntivo	Epimisio, perimisio, endomisio	Endomisio (tejido conjuntivo subendocárdico y subpericárdico)	Endomisio, vainas y fascículos
Fibra	Célula muscular esquelética individual	Lineal, disposición ramificada de varias células musculares cardíacas	Célula muscular lisa individual
Estriaciones transversales	Sí	Sí	No
Núcleo	Muchos, periféricos (subsarcolémicos)	Único, central, rodeado por región yuxtanuclear	Único, central
Túbulos T	Sí, a la altura de la unión A-I (tríada: con dos cisternas terminales); dos túbulos T por sarcómero	Sí, a la altura de las líneas Z (díada: con cisterna terminal pequeña); un túbulo T por sarcómero	No, REL bien desarrollado, muchas invaginaciones y vesículas semejantes a cavéolas
Uniones célula-célula	No	Discos intercalares con: 1. Fascia adherens 2. Macula adherens (desmosoma) 3. Uniones de hendidura (nexos)	Uniones de hendidura (nexos)
Características especiales	Túbulos T y REL bien desarrollados	Discos intercalares	Cuerpos densos, cavéolas y vesículas citoplasmáticas
Funciones			
Tipo de inervación	Voluntaria	Involuntaria	Involuntaria
Inervación eferente	Somática	Autónoma	Autónoma
Tipo de contracción	"Todo o nada" (fibras de los tipos I y II)	"Todo o nada" rítmica (marcapasos, sistema de conducción del corazón)	Contracciones lentas, parciales, rítmicas, espontáneas (marcapasos gástricos)
Regulación de la contracción	Por fijación de Ca^{2+} en la TnC; esto determina que la tropomiosina se mueva y deje expuestos los sitios de unión para la miosina en los filamentos de actina	Por fijación de Ca^{2+} en la TnC; esto determina que la tropomiosina se mueva y deje expuestos los sitios de unión para la miosina en los filamentos de actina	Por fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina por la cinasa de esas cadenas en presencia del complejo Ca^{2+}-calmodulina
Crecimiento y regeneración			
Mitosis	No	No (en condiciones normales)	Sí
Respuesta a la demanda	Hipertrofia	Hipertrofia	Hipertrofia e hiperplasia
Regeneración	Limitada (células satélite y células miógenas de la médula ósea)	No (en condiciones normales)	Sí

junto a las células musculares que son inervadas la fibra nerviosa exhibe engrosamientos llamados varicosidades o ***boutons en passage*** (véase p. 354). Las varicosidades contienen vesículas sinápticas con sustancias neurotransmisoras. No obstante, esta unión neuromuscular no es comparable con la placa motora terminal del músculo estriado. Al contrario, la fibra nerviosa puede estar separada de la célula muscular lisa por una distancia considerable, en general de 10 a 20 μm (en algunos sitios de hasta 200 μm). El neurotransmisor liberado por la terminación nerviosa tiene que difundirse a través de esta distancia para alcanzar el músculo.

Sin embargo, no todas las células musculares lisas están expuestas en forma directa al neurotransmisor. Como ya se comentó, las células musculares lisas establecen contacto con sus vecinas a través de ***uniones de hendidura***. Al igual que en el músculo cardíaco, la contracción se propaga de una célula a otra por medio de las uniones de hendidura, con lo que se consigue una actividad coordinada dentro de un haz o una capa de músculo liso. La unión de hendidura entre dos células musculares lisas recibió originalmente el nombre de ***nexo***, un término que todavía se usa.

Las células musculares lisas también secretan matriz de tejido conjuntivo

Las células musculares lisas tienen los orgánulos típicos de las células secretoras. En la región perinuclear hay un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados. Estas células musculares sintetizan tanto colágeno de tipo IV (lámina basal) como colágeno de tipo III (fibras reticulares) además de elastina, proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas. Excepto a la altura de las uniones de hendidura, las células musculares lisas están rodeadas por una lámina externa. En algunos sitios, como las paredes de los vasos sanguíneos y las del útero, las células musculares lisas secretan gran cantidad de colágeno de tipo I y elastina.

Renovación, reparación y diferenciación

Las células musculares lisas son capaces de dividirse para mantener o aumentar su cantidad

Las células musculares lisas pueden responder ante la lesión con el desarrollo de mitosis. Además, el músculo liso contiene poblaciones celulares que se duplican con regularidad. El músculo liso del útero prolifera durante el ciclo menstrual normal y durante el embarazo; ambas actividades están bajo control hormonal. Las células musculares lisas de los vasos sanguíneos también se dividen con regularidad en el adulto, según se supone para reemplazar las células dañadas o seniles; el músculo liso de la túnica muscular externa del estómago y del colon se replica regularmente e incluso puede engrosarse poco a poco durante toda la vida.

Se ha comprobado que las células madre mesenquimáticas indiferenciadas presentes en la adventicia de los vasos sanguíneos dan origen a células musculares lisas nuevas. La diferenciación de las células progenitoras del músculo liso está regulada por varios estímulos intracelulares y ambientales y el músculo en desarrollo exhibe un espectro amplio de fenotipos distintos en etapas diferentes de su desarrollo. Hasta el momento no se han identificado factores de transcripción que sean característicos del linaje de células musculares lisas. Sin embargo, se ha demostrado que el ***factor de respuesta sérico*** (***SRF***), un factor de transcripción de cajas MADS, regula la mayor parte de los genes marcadores de diferenciación muscular lisa. También se ha comprobado que las células musculares lisas surgen por división y diferenciación de células endoteliales y pericitos durante el proceso de reparación después de una lesión vascular.

Los pericitos vasculares están situados dentro de la lámina basal de los capilares y las vénulas poscapilares. Funcionan como células progenitoras mesenquimáticas multipotenciales. En los capilares la morfología de su citoplasma es difícil de distinguir de la de la célula endotelial. En las vénulas poscapilares y en las vénulas pericíticas pueden formar un revestimiento casi completo del vaso con células que se parecen a las células musculares lisas (véase capítulo 13, Aparato cardiovascular).

Los fibroblastos presentes en las heridas en proceso de curación pueden desarrollar características morfológicas y funcionales de células musculares lisas (***miofibroblastos***). Las células epiteliales de varios sitios, en particular de las glándulas sudoríparas, las glándulas mamarias, las glándulas salivales y el iris del ojo, pueden adquirir las características de células musculares lisas (***células mioepiteliales***). Las ***células mioides*** del testículo tienen una función contráctil en los túbulos seminíferos y las células del ***perineuro***, una capa de tejido conjuntivo que rodea grupos de fibras nerviosas y subdivide los nervios periféricos en fascículos bien definidos, poseen funciones contráctiles y de barrera de transporte.



12 Tejido nervioso



GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso permite que el organismo responda a los cambios continuos de su medio externo e interno y controla e integra las actividades funcionales de los órganos y aparatos. Desde el punto de vista anatómico el sistema nervioso se divide en:

- *Sistema nervioso central* (*SNC*), que consiste en el encéfalo y la médula espinal, contenidos en la cavidad craneana y el conducto vertebral, respectivamente.
- *Sistema nervioso periférico* (*SNP*), que está compuesto por nervios craneanos, raquídeos y periféricos que conducen impulsos desde el SNC (nervios eferentes o motores) y hacia él (nervios aferentes o sensitivos), conjuntos de somas neuronales situados fuera del SNC y llamados ***ganglios*** y terminaciones nerviosas especializadas (tanto motoras como sensitivas).

Desde el punto de vista funcional el sistema nervioso se clasifica en:

- ***Sistema nervioso somático*** (*SNS*) o ***de la vida de relación***, que consiste en las partes somáticas (gr. *soma*, cuerpo) del SNC y del SNP. Provee inervación motora y sensitiva a todo el organismo excepto las vísceras, el músculo liso y las glándulas.
- ***Sistema nervioso autónomo*** (*SNA*) o ***vegetativo***, formado por las partes autónomas del SNC y el SNP. Provee inervación eferente motora involuntaria al músculo liso, al sistema de conducción del corazón (sistema cardionector) y a las glándulas. También provee inervación aferente sensitiva desde las vísceras (dolor y reflejos autónomos). El SNA se subclasifica en una ***división simpática*** y una ***división parasimpática***. Un tercer componente, la ***división entérica***, inerva el tubo digestivo y puede funcionar en forma independiente de las otras dos divisiones del SNA (véase p. 376).

COMPOSICIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso está compuesto por dos tipos principales de células: las neuronas y las células de sostén

La ***neurona*** o ***célula nerviosa*** es la unidad funcional del tejido nervioso y está compuesta por un cuerpo celular o soma (que contiene el núcleo) y muchas prolongaciones de longitudes variables. Las neuronas se especializan en recibir estímulos de otras neuronas y en conducir los impulsos eléctricos a otras partes del tejido a través de sus prolongaciones. Están organizadas como una red de comunicaciones integrada en la que es típico que varias neuronas vinculadas a la manera de los eslabones de una cadena participen en el envío de impulsos desde una parte del sistema hacia otra. Los contactos especializados entre las neuronas que permiten la transmisión de la información desde una célula nerviosa hasta la siguiente reciben el nombre de ***sinapsis***.

Las ***células de sostén*** son células no conductoras que están en contacto estrecho con las neuronas. En el SNC se llaman ***neuroglia*** o sólo ***glía***. En el SNP están representadas por las ***células de Schwann*** o ***lemocitos*** y las ***células satélite*** o ***anficitos***. Las células de Schwann rodean las prolongaciones axónicas de las neuronas y las aíslan de las células y la matriz extracelular contiguas. En los ganglios del SNP las células de sostén se denominan ***células satélite***, rodean los somas neuronales (la parte de la célula que contiene el núcleo) y son análogas de las células de Schwann. Las células de sostén de los ganglios que hay en la pared del tubo digestivo reciben el nombre de ***células gliales entéricas***, a pesar de que forman parte del SNP. Desde los puntos de vista morfológico y funcional son semejantes a las células gliales del SNC (véase p. 363).

Las células de sostén proveen:

- Sostén físico (protección) para las delicadas prolongaciones neuronales.
- Aislamiento eléctrico para los somas y las prolongaciones de las neuronas.
- Mecanismos de intercambio metabólico entre los vasos sanguíneos y las neuronas.

Además de las neuronas y las células de sostén, tanto en el SNC como en el SNP hay un componente vascular extenso. Los vasos sanguíneos están separados del tejido nervioso por las láminas basales y una cantidad de tejido conjuntivo que varía según el tamaño del vaso. El límite entre los vasos sanguíneos y el tejido nervioso en el SNC excluye muchas sustancias que normalmente abandonan la circulación para introducirse en otros tejidos. Esta restricción selectiva de sustancias transportadas por la sangre en el SNC se conoce como ***barrera hematoencefálica*** y se comenta en la página 382.

El sistema nervioso permite responder con rapidez a los estímulos externos

El sistema nervioso es producto de la evolución del sistema neuroefector simple de los animales invertebrados. En los sistemas nerviosos primitivos, para responder a los estímulos externos sólo se cuenta con arcos reflejos sencillos que comprenden un receptor y un efector. En los animales superiores y en los seres humanos el SNS conserva la capacidad de responder a estímulos del medio externo a través de la acción de células efectoras (como las fibras musculares esqueléticas), pero las respuestas neuronales son infinitamente más variadas y

van desde reflejos simples que sólo necesitan la participación de la médula espinal hasta operaciones encefálicas complejas que incluyen la memoria y el aprendizaje.

La parte autónoma del sistema nervioso regula la función de los órganos internos

Los efectores específicos en los órganos internos que responden a la información transmitida por las neuronas autónomas comprenden:

- *Músculo liso*, cuya contracción modifica el diámetro o la forma de las estructuras tubulares o vísceras huecas como los vasos sanguíneos, el tubo digestivo, la vesícula biliar y la vejiga.
- *Células del sistema de conducción del corazón* (*fibras de Purkinje*), cuya frecuencia inherente de despolarización regula el ritmo de contracción del músculo cardíaco y puede ser modificada.
- *Epitelio glandular*, en el que puede modificarse la síntesis, la composición y la liberación de las secreciones.

La regulación de la función de los órganos internos comprende la cooperación estrecha entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Las neuronas de varias partes del encéfalo y de otros sitios se comportan como células secretoras y en conjunto se denominan *tejido neuroendocrino*. Los diversos papeles desempeñados por las neurosecreciones en la regulación de las funciones de los aparatos digestivo, respiratorio, urinario y genital y del sistema endocrino se comentan en capítulos ulteriores.

LA NEURONA

La neurona es la unidad estructural y funcional del tejido nervioso

El sistema nervioso humano contiene más de 10 mil millones de neuronas. Aunque exhiben la mayor variación en cuanto a forma y tamaño con respecto a cualquier otro grupo celular del organismo, las neuronas se clasifican dentro de tres categorías generales:

- *Neuronas sensitivas*, que transmiten los impulsos desde los receptores hasta el SNC. Las prolongaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas ***aferentes somáticas*** y ***aferentes viscerales***. Las ***fibras aferentes somáticas*** transmiten las sensaciones de dolor, temperatura, tacto y presión desde la superficie corporal. Además, estas fibras transmiten dolor y propiocepción (percepción de los movimientos y la posición del cuerpo) desde órganos internos (p. ej., músculos, tendones y articulaciones) para proveer al encéfalo información relacionada con la orientación del tronco y las extremidades. Las ***fibras aferentes viscerales*** transmiten los impulsos de dolor y otras sensaciones desde las membranas mucosas, las glándulas y los vasos sanguíneos.
- *Neuronas motoras*, que transmiten impulsos desde el SNC o los ganglios hacia células efectoras. Las prolongaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas ***eferentes somáticas*** y ***eferentes viscerales***. Las neuronas eferentes somáticas envían impulsos voluntarios a los músculos esqueléticos. Las neuronas eferentes viscerales transmiten impulsos involuntarios al músculo liso, a las células del sistema cardionector (fibras de Purkinje) y a las glándulas (*fig. 12.1*).
- ***Interneuronas***, también llamadas ***neuronas intercalares***, que forman una red integrada de comunicación entre las neuronas sensitivas y las neuronas motoras. Se calcula que más del 99,9% de todas las neuronas pertenece a esta red de integración.

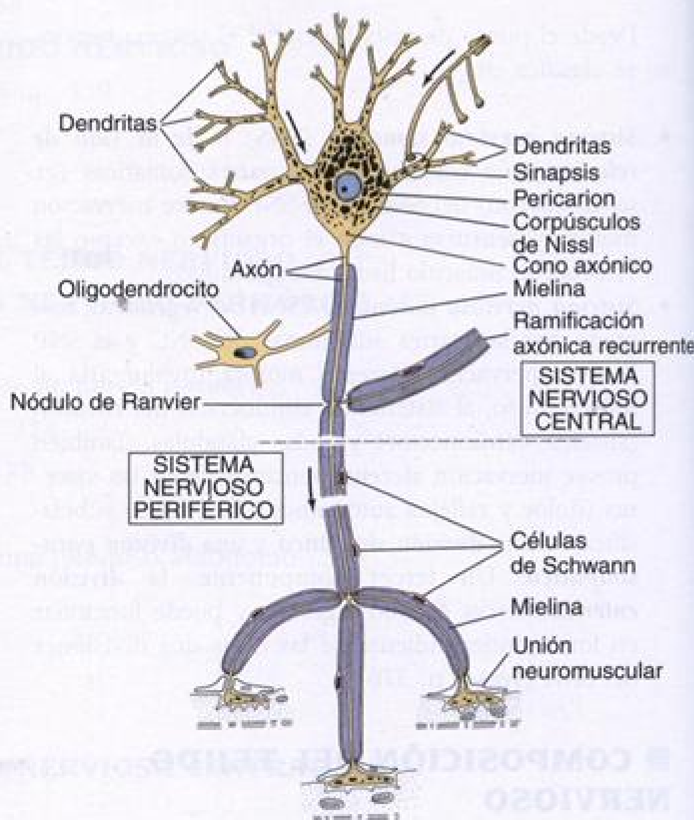


FIGURA 12.1. Diagrama de una neurona motora. El pericarion, las dendritas y la porción inicial del axón están dentro del SNC. El axón abandona el SNC y, ya en el SNP, forma parte de un nervio (no ilustrado en la figura) que se extiende hasta llegar a sus efectores (músculo estriado). En el SNC la mielina que reviste el axón es producida por el oligodendrocito y forma parte de él. En el SNP la mielina es producida por la célula de Schwann y forma parte de ella. (Adaptada de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9th ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1998.)

Los componentes funcionales de una neurona comprenden el cuerpo celular (soma), el axón, las dendritas y los contactos sinápticos

El *cuerpo celular*, ***soma*** o ***pericarion*** de una neurona contiene el núcleo y los orgánulos que mantienen la célula. Las prolongaciones que se extienden desde el soma constituyen la única característica estructural común a todas las neuronas. La mayoría de las neuronas tienen un solo ***axón***, en general la prolongación más larga, que transmite los impulsos desde el soma neuronal hacia una terminación especializada (***sinapsis***) que entra en contacto con otra neurona o una célula efectora (p. ej., una fibra muscular o una célula epitelial glandular). Una neurona suele tener muchas ***dendritas***, prolongaciones más cortas que transmiten impulsos desde la periferia (p. ej., otras neuronas) hacia el soma neuronal.

Según la cantidad de prolongaciones que se extienden desde el cuerpo neuronal las neuronas se pueden clasificar en (*fig. 12.2*):

- ***Neuronas multipolares***, que son las que tienen un axón y dos dendritas o más.
- ***Neuronas bipolares***, que son las que poseen un axón y una dendrita.
- ***Neuronas unipolares*** (en realidad ***seudounipolares***), que son las que tienen una prolongación, el axón, que se divide cerca del soma neuronal en dos prolongaciones largas. Las amplia mayoría de las neuronas unipolares están ubicadas en los ganglios raquídeos y en los ganglios de los nervios craneanos.

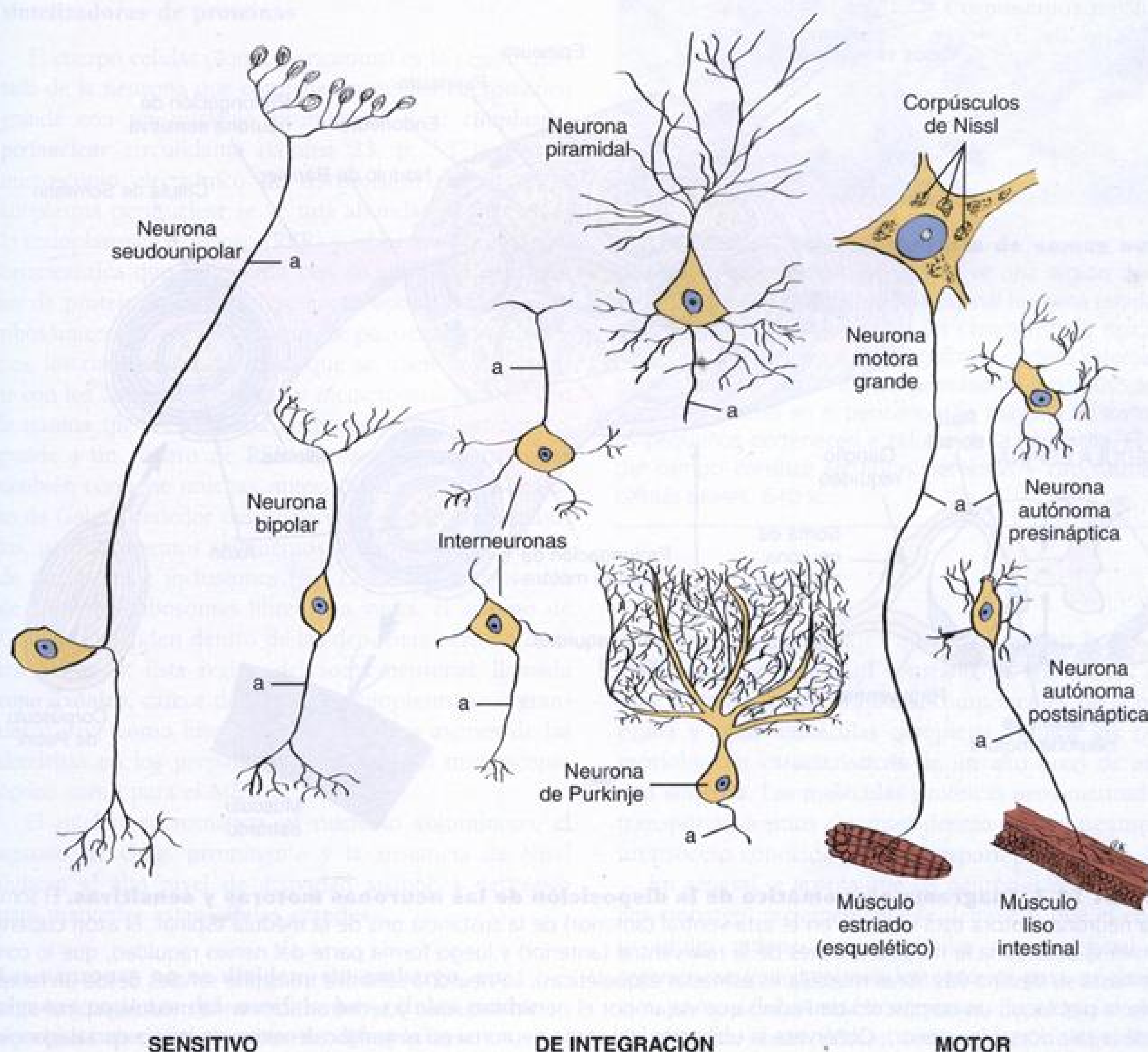


FIGURA 12.2. Diagramas de diferentes tipos de neuronas. Los somas de las neuronas unipolares (seudounipolares), bipolares y autónomas postsinápticas están situados fuera del SNC. Las neuronas de integración están restringidas en el SNC; muchas tienen arborizaciones dendríticas intrincadas que facilitan su identificación. a, axón.

Las neuronas motoras y las interneuronas son multipolares

Las interneuronas constituyen la mayor parte de las neuronas del sistema nervioso. Los impulsos se dirigen desde las dendritas hacia el soma y desde este hacia el axón o desde el cuerpo neuronal hacia el axón. En consecuencia, desde el punto de vista funcional las dendritas y el soma de las neuronas multipolares son las porciones receptoras de la célula y su membrana plasmática está especialmente adaptada para la generación de impulsos. El axón es la porción conductora de la célula y su membrana plasmática está especializada en la conducción de impulsos. La porción final del axón, la terminación sináptica, contiene diversos neurotransmisores, es decir pequeñas moléculas cuya liberación a la altura de la sinapsis afecta otras neuronas, células musculares y células epiteliales glandulares.

Las neuronas sensitivas son unipolares

El soma de una neurona sensitiva está situado en un ganglio raquídeo cerca del SNC (*fig. 12.3*); una rama axónica se extiende hacia la periferia y otra lo hace hacia el SNC. Las dos ramas axónicas son las unidades de conducción. Desde el punto de vista funcional los impulsos se generan en las arborizaciones (ramificaciones) periféricas de la neurona, que son la porción receptora de la célula. Las neuronas unipolares a veces también se denominan seudounipolares porque durante el desarrollo embrionario existen como neuronas bipolares. Se convierten en unipolares conforme sus prolongaciones migran alrededor del soma neuronal y se fusionan en una prolongación única cuando la célula madura.

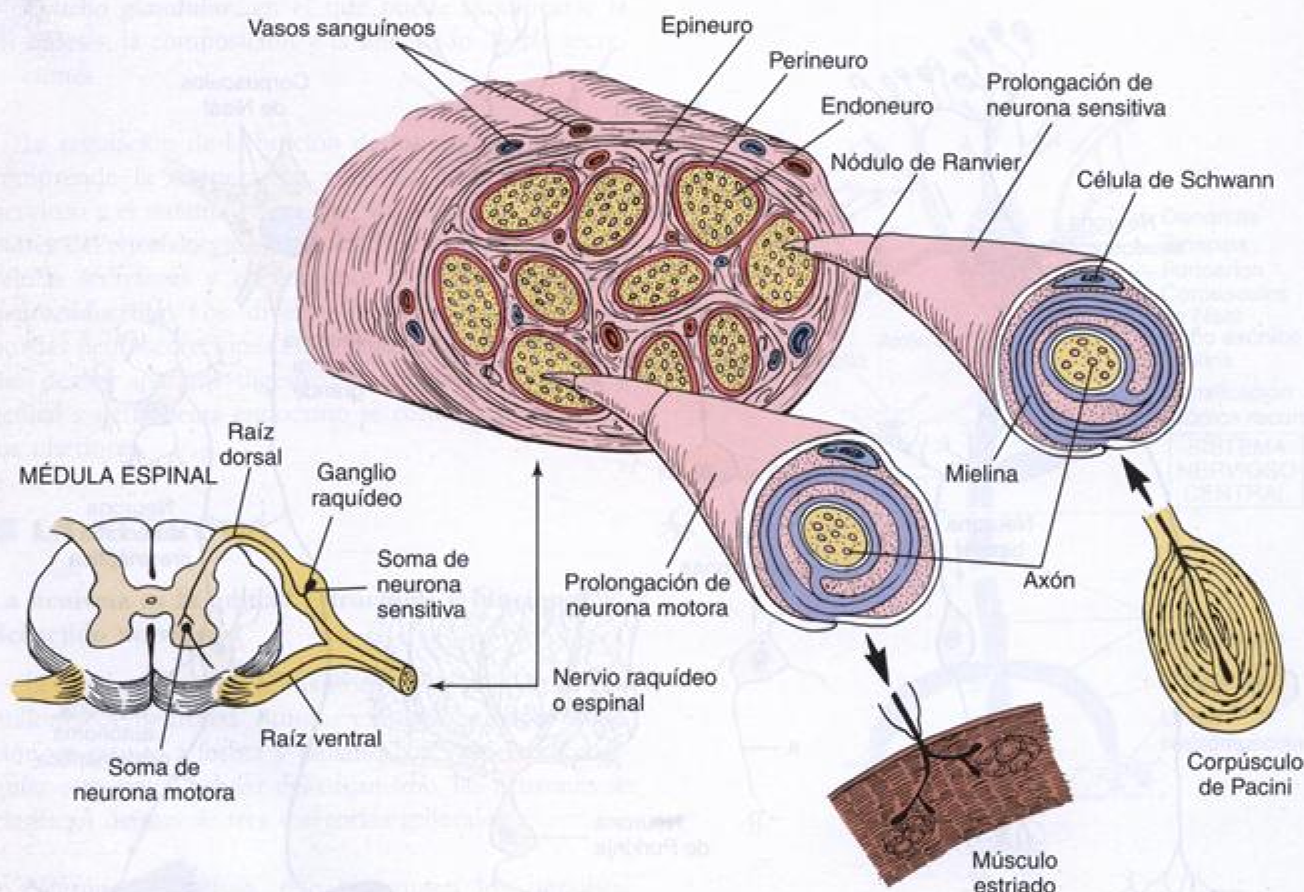


FIGURA 12.3. Diagrama esquemático de la disposición de las neuronas motoras y sensitivas. El soma de la neurona motora está ubicado en el asta ventral (anterior) de la sustancia gris de la médula espinal. El axón cubierto de mielina abandona la médula a través de la raíz ventral (anterior) y luego forma parte del nervio raquídeo, que lo conduce hasta su destino (las fibras musculares estriadas esqueléticas). La neurona sensitiva transmite señales desde un receptor en la piel (aquí, un corpúsculo de Pacini) que viajan por el nervio raquídeo y se introducen en la médula espinal a través de la raíz dorsal (posterior). Obsérvese la ubicación del soma neuronal en el ganglio sensitivo de la raíz dorsal (ganglio raquídeo). Se ha magnificado un segmento del nervio raquídeo para mostrar la relación entre las fibras nerviosas y el tejido conjuntivo circundante (endoneuro, perineuro y epineuro). Además se muestran con gran aumento segmentos de axones sensitivos y motores para señalar la relación de estos axones con las células de Schwann y la mielina. (En el diagrama no se ilustran las fibras nerviosas autónomas.)

Las neuronas bipolares verdaderas están limitadas a la retina del ojo y a los ganglios del nervio vestibulococlear o auditivo (par craneano VIII)

Las neuronas asociadas con los receptores de los sentidos (gusto, olfato, oído, vista y equilibrio) con frecuencia no se ajustan a las generalizaciones descritas. Por ejemplo, las células amacrinas de la retina carecen de axones y los receptores olfatorios se parecen a las neuronas de los sistemas nerviosos primitivos porque conservan una ubicación superficial y permanecen como una población celular de renovación lenta.

Soma neuronal

El cuerpo celular de una neurona tiene las características del cuerpo de las células sintetizadoras de proteínas

El cuerpo celular (soma, pericarion) es la región dilatada de la neurona que contiene un núcleo eucromático grande con un nucléolo prominente y el ***citoplasma perinuclear*** circundante (lámina 23, p. 387). Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) en el citoplasma perinuclear se ve una abundancia de retículo endoplasmático rugoso (RER) y ribosomas libres, una característica que concuerda con su actividad de síntesis de proteínas. En la microscopia óptica el contenido ribosómico aparece en la forma de pequeñas granulaciones, los ***corpúsculos de Nissl***, que se tiñen intensamente con los colorantes básicos y metacromáticamente con la tionina (*fig. 12.4*). Cada corpúsculo de Nissl corresponde a un rimero de RER. El citoplasma perinuclear también contiene muchas mitocondrias, un gran aparato de Golgi alrededor del núcleo, lisosomas, microtúbulos, neurofilamentos (filamentos intermedios), vesículas de transporte e inclusiones (*fig. 12.5*). Los corpúsculos de Nissl, los ribosomas libres y, a veces, el aparato de Golgi se extienden dentro de las dendritas pero no dentro del axón. Esta región del soma neuronal, llamada ***cono axónico***, carece de orgánulos citoplasmáticos grandes y sirve como hito para distinguir los axones de las dendritas en los preparados tanto para el microscopio óptico como para el MET.

El núcleo eucromático, el nucléolo voluminoso, el aparato de Golgi prominente y la sustancia de Nissl indican el alto nivel de actividad anabólica necesario para mantener estas células grandes.

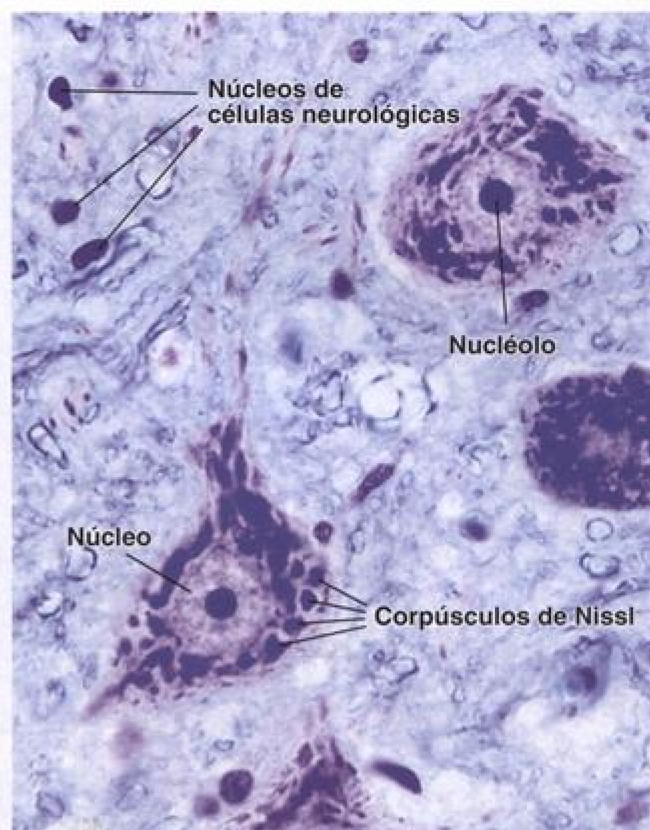


FIGURA 12.4. Microfotografía de somas neuronales. En esta microfotografía se ve una región del asta ventral (anterior) de una médula espinal humana teñida con azul de toluidina. Son visibles las características típicas de los somas neuronales, a saber, grandes núcleos esferoidales pálidos con un solo nucléolo prominente y corpúsculos de Nissl abundantes en el pericarion. La mayoría de los núcleos pequeños pertenecen a células de la neuroglia. El resto del campo consiste en fibras nerviosas y citoplasmas de células gliales. 640 ×.

Las neuronas no se dividen; sin embargo, en algunas regiones del encéfalo hay células madre nerviosas que son capaces de diferenciarse y reemplazar neuronas lesionadas

Aunque las neuronas no se duplican, sus componentes subcelulares se recambian con regularidad y tienen vidas medias moleculares que se miden en horas, días y semanas. La necesidad constante de reemplazar enzimas, sustancias transmisoras, componentes de la membrana y otras moléculas complejas explica los rasgos morfológicos característicos de un alto nivel de actividad sintética. Las moléculas proteicas neosintetizadas se transportan a sitios distantes dentro de una neurona en un proceso conocido como ***transporte axónico*** (p. 358).

En general se acepta que las neuronas no se dividen. Sin embargo, recientemente se demostró que el encéfalo adulto retiene algunas células con potencial para regenerarse que satisfacen los criterios para su clasificación como ***células madre nerviosas***. En ciertas regiones del encéfalo estas células son capaces de dividirse y generar neuronas nuevas. Las células madre nerviosas también tienen la capacidad de migrar hacia sitios de lesión y diferenciarse en neuronas nuevas. Estos hallazgos pueden conducir a estrategias terapéuticas que uti-

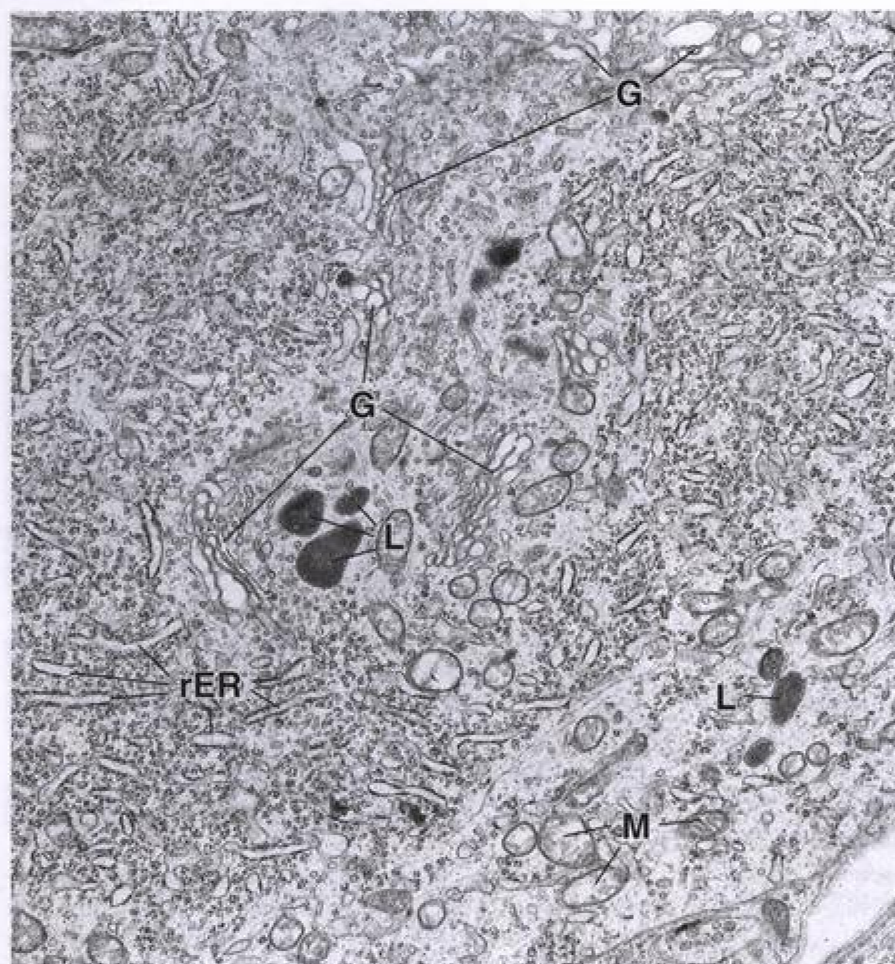


FIGURA 12.5. Microfotografía electrónica de un soma neuronal. El citoplasma contiene agrupaciones de ribosomas libres y cisternas del retículo endoplasmático rugoso (*rER*) que forman los corpúsculos de Nissl de la microscopia óptica. El aparato de Golgi (*G*) aparece como regiones aisladas de vesículas y sacos aplanados. Los otros orgánulos característicos son mitocondrias (*M*) y lisosomas (*L*). Los neurofilamentos y los microtúbulos son difíciles de discernir con este aumento relativamente bajo. 15 000 ×.

licen células madre nerviosas para reemplazar neuronas destruidas o dañadas por trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Dendritas y axones

Las dendritas son prolongaciones receptoras que reciben estímulos de otras neuronas o del medio externo

La función principal de las dendritas es recibir información de otras neuronas o del medio externo y transmitirla hacia el soma neuronal. Por lo general las dendritas están situadas en la vecindad del cuerpo de la neurona. Tienen un diámetro mayor que los axones, no están mielinizadas, se adelgazan hacia su extremo libre y presentan extensas ramificaciones llamadas ***arborizaciones dendríticas***. Las arborizaciones dendríticas aumentan significativamente la superficie receptora de una neurona. Muchos tipos neuronales se caracterizan por la extensión y la forma de sus arborizaciones dendríticas (véase fig. 12.2). En general el contenido del soma neuronal y de las dendritas es semejante, con la excepción del aparato de Golgi. Mientras que la red del Golgi permanece cercana al núcleo, otros orgánulos característicos del cuerpo celular, como los ribosomas y el RER, también se encuentran en las dendritas, en especial a la altura de sus bases.

Los axones son prolongaciones efectoras que transmiten estímulos a otras neuronas o a células efectoras

La función principal del axón es transmitir información de manera centrífuga, o sea desde el soma de una neurona hacia otra neurona o hacia una célula efectora, como por ejemplo una célula muscular. *Cada neurona tiene un solo axón* que puede ser muy largo. Los axones provenientes de neuronas ubicadas en los núcleos motores del SNC (***neuronas de Golgi de tipo I***) pueden tener que extenderse más de un metro para alcanzar sus dianas efectoras, los músculos esqueléticos. En cambio, las interneuronas del SNC (***neuronas de Golgi de tipo II***) poseen un axón muy corto. Aunque un axón puede dar origen a una ***ramificación recurrente*** cerca del soma neuronal (es decir una ramita que describe un giro que la hace retornar hacia el soma; véase figura 12.1) y a otras ramas colaterales, las ramificaciones más extensas del axón se producen en la vecindad de sus dianas.



Recuadro 12.1 Correlación clínica: enfermedad de Parkinson

La ***enfermedad de Parkinson*** es un trastorno neurológico de progresión lenta causado por la pérdida de neuronas secretoras de dopamina (DA) en la sustancia negra (locus niger) y los ganglios de la base del encéfalo. La DA es un neurotransmisor responsable de la transmisión sináptica en las vías nerviosas que coordinan la actividad fluida y precisa de los músculos esqueléticos. La desaparición de las neuronas secretoras de DA se asocia con un conjunto clásico de signos y síntomas que comprende:

- Temblor de reposo en las extremidades, en especial de la mano cuando está en una posición relajada; el temblor suele incrementarse durante el estrés y con frecuencia es más pronunciado en uno de los lados del cuerpo.
- Rigidez o aumento del tono en todos los músculos.
- Lentitud de los movimientos (bradicinesia) e incapacidad de iniciar el movimiento (acinesia).
- Falta de movimientos espontáneos.
- Pérdida de los reflejos posturales, lo que provoca falta de equilibrio y un andar anormal (marcha festinante).
- Trastornos del habla (palabra escandida); lentitud de pensamiento; escritura pequeña y retorcida (micrografía).

La etiología de la ***enfermedad de Parkinson idiopática***, en la que las neuronas secretoras de DA en la sustancia negra se lesionan y desaparecen por degeneración o apoptosis, no se conoce. Sin embargo, algunos indicios señalan una predisposición hereditaria; alrededor del 20% de los pacientes parkinsonianos tiene algún miembro de su familia con síntomas similares.

Algunos signos y síntomas que se parecen a los de la enfermedad de Parkinson idiopática también pueden ser causados por infecciones (p. ej., encefalitis), toxinas (p. ej., metilfenil-tetrahidropiridina [MPTP]), fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos neurológicos (p. ej., los neurolépticos usados para tratar la esquizofrenia) y traumatismos repetidos. El cuadro clínico que obedece a estas causas recibe el nombre de ***parkinsonismo secundario***.

En el nivel microscópico la degeneración de las neuronas de la sustancia negra es muy obvia. La región pierde su pigmentación típica y se comprueba un aumento de la cantidad de células gliales (***gliosis***). Además, las neuronas de esta región exhiben inclusiones intracelulares características llamadas ***cuerpos de Lewy*** que corresponden a una acumulación de neurofilamentos (filamentos intermedios) en asociación con las proteínas α-sinucleína y ubiquitina.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es fundamentalmente sintomático y debe conseguir un equilibrio entre el alivio de los síntomas y la minimización de los efectos colaterales psicóticos. La L-dopa es un precursor de la DA que puede atravesar la barrera hematoencefálica y luego convertirse en DA. Con frecuencia es el agente primario que se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Entre los otros fármacos utilizados se encuentra un grupo de bloqueantes de receptores colinérgicos y la amantadina, una sustancia que estimula la liberación de DA por las neuronas.

Si los tratamientos farmacológicos no surten efecto hay varias opciones quirúrgicas por considerar. La cirugía estereotáctica, en la cual se destruyen núcleos en regiones selectivas del encéfalo (globo pálido, tálamo) con una sonda termocoagulante insertada en el parénquima encefálico, puede ser eficaz en algunos casos. Se están desarrollando varios procedimientos quirúrgicos nuevos, pero todavía se hallan en etapas experimentales. Entre estos procedimientos se encuentra el trasplante de neuronas secretoras de DA en la sustancia negra para reemplazar las células nerviosas destruidas.

El axón tiene su origen en el cono axónico. Como ya se mencionó, este suele carecer de orgánulos citoplasmáticos grandes como corpúsculos de Nissl y cisternas del aparato de Golgi. No obstante, los microtúbulos, los neurofilamentos, las mitocondrias y las vesículas de transporte atraviesan el cono axónico hacia el interior del axón. La región del axón entre el vértice del cono axónico y el comienzo de la vaina de mielina (véase después) se denomina ***segmento inicial***. El segmento inicial es el sitio donde se genera un ***potencial de acción*** en el axón. El potencial de acción (que se explica con mayor detalle más adelante) es estimulado por impulsos transmitidos hacia el cono axónico desde la membrana del soma neuronal después de la recepción de otros impulsos en las dendritas o el cuerpo neuronal propiamente dicho.

Algunas terminaciones axónicas grandes son capaces de sintetizar localmente proteínas que participarían en procesos de memoria

Casi todas las moléculas proteicas estructurales y funcionales se sintetizan en el pericarion. Estas moléculas se distribuyen hacia los axones y las dendritas mediante los ***sistemas de transporte axónico*** y ***dendrítico*** (descritos en la p. 358). Sin embargo, en contraste con la opinión general de que el pericarion es el único sitio de síntesis proteica, varios estudios recientes proveen indicios de síntesis local de proteínas axónicas en algunas termina-

ciones nerviosas grandes. Algunas terminaciones axónicas neuronales (p. ej., de la retina) contienen polirribosomas con una maquinaria de traducción completa para la síntesis de proteínas. Estas regiones bien definidas dentro de las terminaciones axónicas, llamadas ***placas periaxoplasmáticas***, poseen las características bioquímicas y moleculares de la síntesis proteica activa. La síntesis proteica en las placas periaxoplasmáticas está modulada por la actividad neuronal. Estas proteínas participarían en los procesos de memoria celular neuronal.

Sinapsis

Las neuronas se comunican con otras neuronas y con células efectoras por medio de sinapsis

Las ***sinapsis*** son relaciones de contigüidad especializadas entre neuronas que facilitan la transmisión de los impulsos desde una neurona (presináptica) hacia otra (postsináptica). Las sinapsis también se producen entre axones y células efectoras (dianas) como las fibras musculares y las células glandulares. Las sinapsis entre neuronas pueden clasificarse morfológicamente en:

- *Axodendríticas*, que ocurren entre axones y dendritas.
- *Axosomáticas*, que se producen entre axones y el soma neuronal.
- *Axoaxónicas*, que ocurren entre axones y axones (*fig. 12.6*).

Las sinapsis no pueden resolverse en los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E). Sin embargo, los métodos de impregnación metálica (p. ej., técnica de Golgi) no sólo permiten ver la forma general de algunas neuronas sino también las sinapsis como corpúsculos ovales en la superficie de la neurona receptora (*fig. 12.7*). Es típico que un axón establezca varios de estos contactos en forma de botones con la porción receptora de la neurona. Con frecuencia el axón de una neurona emisora transcurre a lo largo de la superficie de la neurona receptora y establece varios contactos sinápticos llamados ***boutons en passage*** (fr. botones de paso). Luego el axón continúa su camino hasta que al final se ramifica en una estructura conocida como ***teledendrón*** cuyos extremos dilatados reciben el nombre de ***botones*** o ***bulbos terminales***. La cantidad de sinapsis en una neurona o en sus prolongaciones, que puede variar desde unas pocas hasta *decenas de miles* por célula nerviosa, parece estar directamente relacionada con la cantidad de impulsos que esta neurona recibe y procesa.

Las sinapsis se clasifican en químicas y eléctricas

La clasificación depende del mecanismo de conducción de los impulsos nerviosos y de la manera en que se genera el potencial de acción en las células diana. Las sinapsis también pueden clasificarse en:

- *Sinapsis químicas*, en las que la conducción de los impulsos se consigue por la liberación de sustancias químicas (neurotransmisores) desde la neurona presináptica. Los neurotransmisores luego se difunden a través del estrecho espacio intercelular que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica o la célula diana.
- *Sinapsis eléctricas*, que son comunes en invertebrados y contienen uniones de hendidura (nexos) que permiten el movimiento de iones entre las células y, en consecuencia, posibilitan la propagación directa de una corriente eléctrica de una célula a otra. Estas sinapsis no necesitan neurotransmisores para funcionar. Las ***uniones de hendidura*** entre las células musculares lisas y cardíacas son equivalentes en mamíferos de las sinapsis eléctricas.

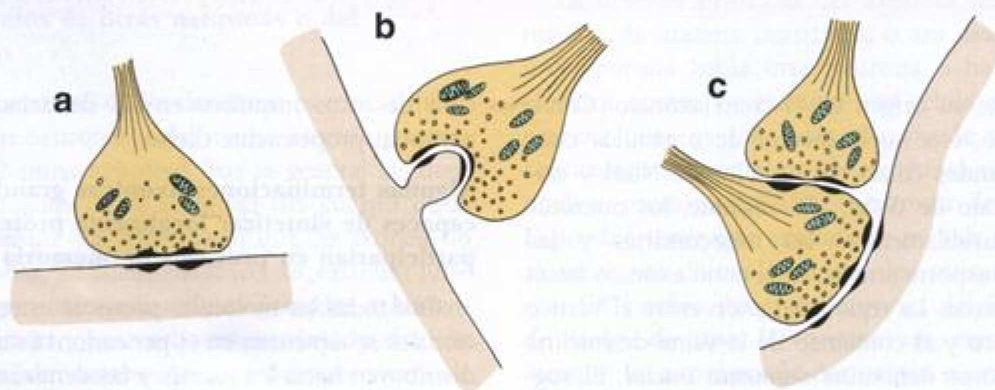


FIGURA 12.6. Diagrama esquemático de diferentes tipos de sinapsis. **a.** Axodendrítica o axosomática. **b.** Axodendrítica, en la cual la terminación axónica establece sinapsis con una espina dendrítica. **c.** Axoaxónica. Las sinapsis axoaxónicas pueden estimular o inhibir las sinapsis axodendríticas (o axosomáticas). (Modificada de Barr ML. The Human Nervous System. New York: Harper & Row, 1979.)



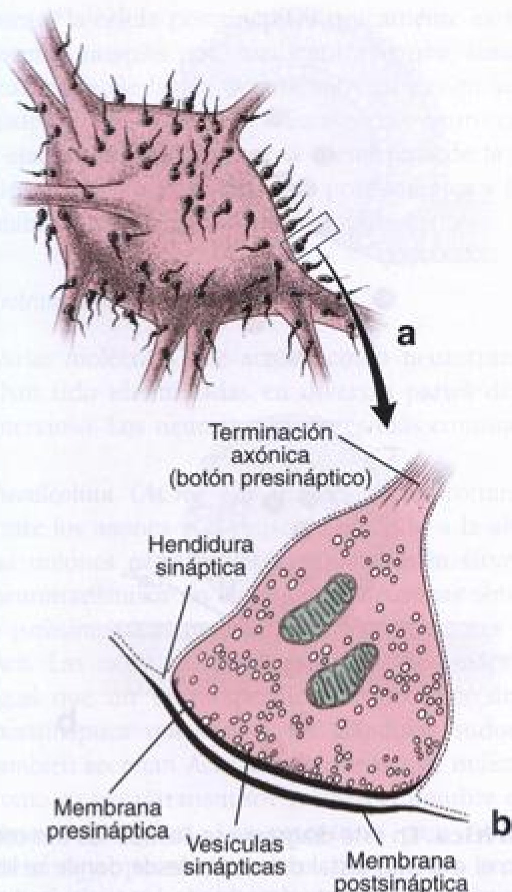


FIGURA 12.7. Representación esquemática de un soma neuronal en el SNC. a. En este dibujo se ilustra el soma de una neurona. Aquí las terminaciones axónicas que forman las sinapsis son los abundantes corpúsculos ovoides con apéndices alargados como colas. Cada uno representa una terminación axónica de una neurona diferente que establece contacto sináptico con este soma o sus dendritas. **b.** Aumento mayor de la terminación axónica contenida en el *rectángulo* de *a*, en donde se ilustra su aspecto con el microscopio electrónico de transmisión que permite ver sus características estructurales más importantes. (Reproducida con autorización de De Robertis EDP, Nowinsky WW, Sáez FA. Biología Celular. Buenos Aires: El Ateneo, 1970.)

Una sinapsis química típica contiene un botón presináptico, una hendidura sináptica y una membrana postsináptica

Los componentes de una sinapsis química típica son los siguientes:

- *Botón presináptico* (*componente presináptico*), el extremo de la prolongación neuronal desde el que se liberan los neurotransmisores. El componente presináptico, o sea el botón terminal, se caracteriza por contener las ***vesículas sinápticas***, estructuras limitadas por membrana con un diámetro que oscila entre 30 y 100 nm y en cuyo interior se almacenan los neurotransmisores (*fig. 12.8*). Una proteína fijadora de ATP específica llamada ***factor sensible a la N-etilmaleimida*** (*NSF*) que está en la membrana de las vesículas sinápticas es necesaria para la formación vesicular, la orientación hacia su diana y la fusión de estas vesículas con la membrana presináptica. En el lado citoplasmático de la membrana plasmática hay muchas mitocondrias pequeñas y una capa de material electrondenso, la ***densidad presináptica***.
- ***Hendidura sináptica***, el espacio de 20 a 30 nm que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica o de la célula diana y que el neurotransmisor debe atravesar.
- ***Membrana postsináptica*** (***componente postsináptico***), que contiene sitios receptores con los que interacciona el neurotransmisor. Este componente está formado por una porción de la membrana plasmática de la neurona postsináptica (*fig. 12.9*) y se caracteriza por tener una capa de material electrondenso, la ***densidad postsináptica***, en el lado citoplasmático de la membrana.

Transmisión sináptica

Canales de Ca^{2+} activados por voltaje en la membrana del botón regulan la liberación del neurotransmisor

Cuando un impulso nervioso alcanza el botón terminal la inversión de voltaje a través de la membrana producida por el impulso (***despolarización***) determina que se abran ***canales de Ca^{2+} activados por voltaje*** en la membrana del botón. La entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular provoca la migración de las vesículas sinápticas hacia la membrana presináptica y su fusión con ella, lo que produce la liberación del neurotransmisor hacia la hendidura sináptica por exocitosis o porocitosis. El neurotransmisor se difunde entonces a través de la hendidura sináptica. Al mismo tiempo, la membrana presináptica del botón terminal que liberó el neurotransmisor forma rápidamente vesículas endocíticas que retornan al compartimiento endosómico del botón para ser recargadas con neurotransmisor. Mientras tanto, receptores específicos en la membrana postsináptica fijan el neurotransmisor y determinan que se abran ***canales de Na^{+} activados por ligando*** en esa membrana para permitir que ingrese el Na^{+} en la neurona. Este flujo iónico causa una despolarización local en la membrana postsináptica, que a su vez, en condiciones favorables (cantidad suficiente de neurotransmisor y duración adecuada de su liberación), puede causar la apertura de los ***canales de Na^{+} activados por voltaje*** que hay en la misma región, con lo que se genera un impulso nervioso. La generación de impulsos en la neurona postsináptica se debe a la acción sumatoria de centenares de sinapsis.

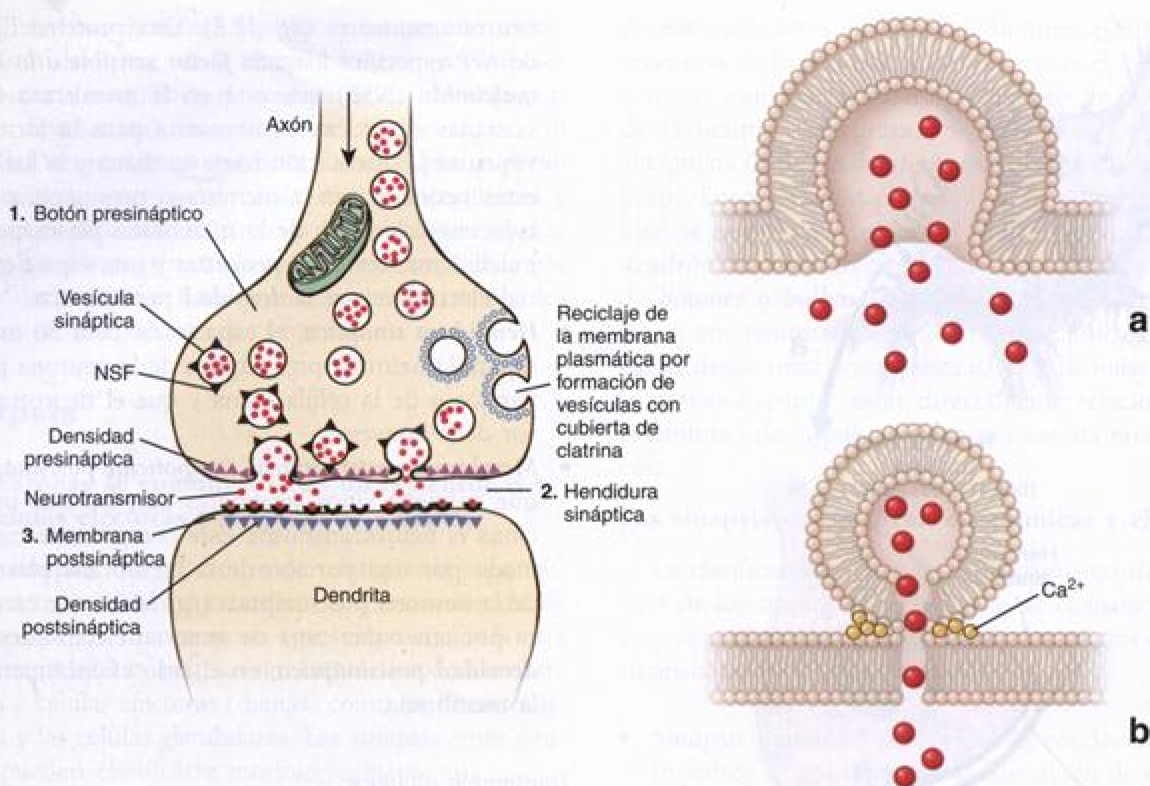


FIGURA 12.8. Diagrama de una sinapsis química axodendrítica. En este diagrama se ilustran los tres componentes de una sinapsis típica. 1) El botón presináptico está ubicado en el extremo distal del axón, desde donde se liberan los neurotransmisores, y se caracteriza por tener numerosas vesículas sinápticas con neurotransmisor. Las vesículas sinápticas contienen factor sensible a la *N*-etilmaleimida (*NSF*) en su membrana; el NSF es necesario para la formación, la orientación hacia su destino y la fusión de las vesículas con la membrana presináptica. La membrana plasmática del botón presináptico se recicla por medio de la formación de vesículas endocíticas con cubierta de clatrina. 2) La hendidura sináptica separa el botón presináptico axónico de la membrana postsináptica dendrítica. 3) La membrana postsináptica de la dendrita con frecuencia se caracteriza por poseer una densidad postsináptica y contiene receptores con afinidad por los neurotransmisores. **a.** Diagrama que ilustra la opinión actual sobre la liberación de los neurotransmisores desde el botón presináptico por medio de una fusión de la vesículas sinápticas con la membrana presináptica. **b.** Diagrama que ilustra un nuevo modelo propuesto para la liberación de los neurotransmisores mediante la porocitosis. En este modelo la vesícula sináptica se adhiere y yuxtapone a canales selectivos para el calcio en la membrana presináptica. En presencia de Ca^{2+} las bicapas lipídicas de la vesícula y la membrana presináptica se reorganizan para crear un poro temporal de 1 nm que comunica la luz de la vesícula con la hendidura sináptica, lo que permite la liberación del neurotransmisor.

La naturaleza química del neurotransmisor determina el tipo de respuesta en esa sinapsis en la generación de impulsos nerviosos

La liberación de neurotransmisor por el componente presináptico puede causar ***excitación*** o ***inhibición*** en la membrana postsináptica.

- En las *sinapsis excitadoras* la liberación de neurotransmisores como ***acetilcolina, glutamina*** o ***serotonina*** abre canales catiónicos que permiten una entrada de Na^+ que causa la inversión local del voltaje de la membrana postsináptica hasta un nivel umbral (despolarización). Esto conduce a la iniciación de un potencial de acción y a la generación de un impulso nervioso.
- En las ***sinapsis inhibidoras*** la liberación de neurotransmisores como ***ácido γ-aminobutírico*** (*GABA*) o ***glicina*** abre canales aniónicos que permiten la entrada de Cl^- en la célula y la hiperpolarización de la membrana postsináptica, lo cual la torna aun más negativa. Por ende, en estas sinapsis la generación de un potencial de acción se vuelve más difícil.

La generación definitiva de un impulso nervioso en una neurona postsináptica depende de la suma de los impulsos excitadores e inhibidores que llegan a la neurona. Esto permite la regulación precisa de la reacción de una neurona postsináptica (o fibra muscular o célula glandular). La función de las sinapsis no consiste simplemente en transmitir impulsos de manera inalterada de una neurona a otra sino que las sinapsis permiten el procesamiento de los impulsos recibidos por las neuronas. El impulso que pasa de la neurona presi-

náptica a la célula postsináptica típicamente es modificado en la sinapsis por otras neuronas que, aunque no forman parte de la vía directa, aun así tienen acceso a la sinapsis (véase fig. 12.6). Estas otras neuronas pueden ejercer influencia sobre la membrana de la neurona presináptica o de la neurona postsináptica y facilitar o inhibir la transmisión de los impulsos.

Neurotransmisores

Varias moléculas que actúan como neurotransmisores han sido identificadas en diversas partes del sistema nervioso. Los neurotransmisores más comunes son:

- ***Acetilcolina*** (*ACh*). La ACh es el neurotransmisor entre los axones y el músculo estriado a la altura de las uniones neuromusculares y también sirve como neurotransmisor en el SNA. Las neuronas simpáticas y parasimpáticas presinápticas y sus efectores liberan Ach. Las neuronas parasimpáticas postsinápticas, al igual que un tipo específico de neurona simpática postsináptica que inerva las glándulas sudoríparas, también secretan Ach. Las neuronas que utilizan ACh como su neurotransmisor reciben el nombre de ***neuronas colinérgicas***. Los receptores para ACh en la membrana postsináptica se denominan ***receptores colinérgicos*** y se dividen en dos clases según interaccionen con la muscarina, aislada del hongo venenoso *Amanita muscaria* (***receptor muscarínico***), o con la nicotina, aislada de la planta del tabaco (***receptor nicotínico***). Diversos fármacos afectan la liberación de la ACh hacia la hendidura sináptica y también afectan la unión a sus receptores. Por ejemplo, en el ***botulismo***, la toxina botulínica producida por la bacteria que prolifera en las carnes y vegetales mal envasados inhibe la liberación de la ACh. La inhibición de la liberación de ACh conduce a una estimulación menor de los receptores, lo que causa dificultad respiratoria (parálisis diafragmática) y otras parálisis de los músculos esqueléticos.
- ***Catecolaminas*** como la ***noradrenalina*** (o ***norepinefrina***, ***NE***), la ***adrenalina*** (o ***epinefrina***, ***EPI***) y la ***dopamina*** (*DA*). Estos neurotransmisores se sintetizan en una serie de reacciones enzimáticas a partir del aminoácido tirosina. La NE sirve como transmisor entre los axones simpáticos postsinápticos y sus efectores en el SNA. Las neuronas que utilizan NE como su neurotransmisor se denominan ***neuronas adrenérgicas***. La EPI es secretada por algunas células en el SNC y también por las células endocrinas (células cromafines) de la médula suprarrenal durante la respuesta de "lucha o huida".
- ***Serotonina*** o ***5-hidroxitriptamina*** (*5-HT*). La serotonina se forma por la hidroxilación y la descarboxilación del triptófano. Actúa como neurotransmisor en las neuronas del SNC y del sistema nervioso entérico. Las neuronas que utilizan la serotonina como su neurotransmisor reciben el nombre de ***serotoninérgicas***. Luego de la liberación de la serotonina una parte se recicla por recaptación en neuronas serotoninérgicas presinápticas.

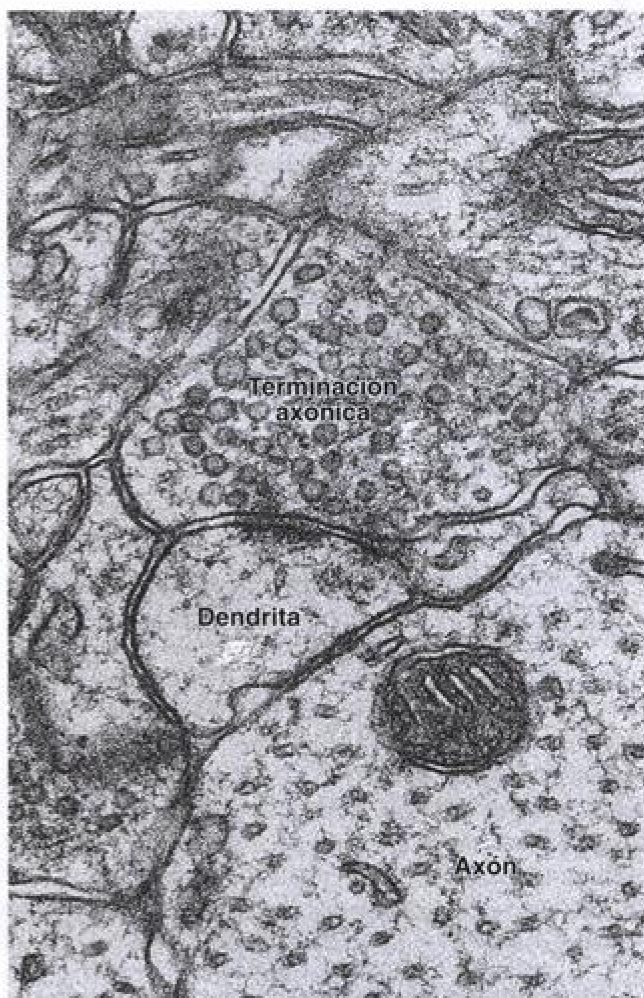


FIGURA 12.9. Microfotografía electrónica de prolongaciones nerviosas en la corteza cerebral. En el centro de la fotografía se ve una sinapsis, en donde una terminación axónica aparece en contacto estrecho con una dendrita. El botón terminal del axón contiene muchas vesículas sinápticas de aspecto redondeado que contienen neurotransmisor. La membrana postsináptica de la dendrita exhibe un material electrondenso subplasmalémico (densidad postsináptica). En la hendidura sináptica (espacio intercelular a la altura de la sinapsis) también hay una sustancia de densidad semejante. 76 000 ×. (Gentileza del Dr. George D. Pappas y la Dra. Virginia Kriho.)

- ***γ-aminobutirato*** (*GABA*), ***glutamato*** (*GLU*), ***aspartato*** (*ASP*) y ***glicina*** (*GLY*). Estos aminoácidos también actúan como neurotransmisores, sobre todo en el SNC.

También se ha demostrado que varios péptidos pequeños actúan como transmisores sinápticos. Entre

ellos se encuentran la ***sustancia P*** (llamada así porque se descubrió originalmente en polvo de extractos acetónicos de encéfalo e intestino), las ***hormonas liberadoras hipotalámicas***, las ***encefalinas***, el ***péptido intestinal vasoactivo*** (***VIP***), la ***colecistocinina*** (***CCK***) y la ***neurotensina***. Muchas de estas mismas sustancias son sintetizadas y liberadas por células enteroendocrinas del tubo digestivo. Pueden actuar de inmediato sobre células vecinas (***secreción paracrina***) o ser transportadas por la sangre como ***hormonas*** para actuar sobre células diana distantes (***secreción endocrina***). También son sintetizadas y liberadas por órganos endocrinos y por las ***células nerviosas neurosecretoras*** del ***hipotálamo***.

Asimismo, se ha confirmado que el ***óxido nítrico*** (***NO***), un gas simple con propiedades de radical libre, actúa como neurotransmisor. En concentraciones bajas el NO transmite impulsos nerviosos de una neurona a otra. A diferencia de otros neurotransmisores, que se sintetizan en el soma neuronal y se almacenan en vesículas sinápticas, el NO se sintetiza dentro de la sinapsis y se usa de inmediato. Se postula que el neurotransmisor excitador GLU induce una reacción en cadena en la cual se activa la ***NO sintetasa*** para producir NO, que a su vez se difunde desde el bulbo presináptico a través de la hendidura sináptica y la membrana postsináptica hacia la célula contigua, lo que en última instancia conduce a la generación de un potencial de acción.

Los neurotransmisores liberados hacia la hendidura sináptica pueden ser degradados o recapturados

El proceso más común para eliminar un neurotransmisor después de su liberación hacia la hendidura sináptica se denomina recaptación de alta afinidad. Alrededor del 80% de los neurotransmisores liberados se eliminan por este mecanismo. Estos y otros transmisores son reincorporados en vesículas en el componente presináptico por endocitosis y quedan disponibles para su reciclaje. Enzimas asociadas con la membrana postsináptica degradan el 20% restante de los neurotransmisores. Por ejemplo, la acetilcolinesterasa (AChE) degrada la ACh; la catecol *O*-metiltransferasa (COMT) lo mismo que la monoamino oxidasa (MAO) degradan rápidamente la NE. Se ha demostrado que los productos farmacológicos que inhiben la acción de la MAO sirven para el tratamiento de la depresión clínica. La degradación o la recaptación de los neurotransmisores es necesaria para limitar la duración de la estimulación o la inhibición de la membrana postsináptica.

Normalmente la membrana añadida a la membrana plasmática de la terminación nerviosa por exocitosis cuando las vesículas sinápticas se fusionan con ella es recuperada por endocitosis y reprocesada en vesículas sinápticas nuevas por el retículo endoplasmático liso (REL) ubicado en el botón sináptico.

Porocitosis es el nombre dado a la secreción de neurotransmisor que no comprende la fusión de vesículas sinápticas con la membrana presináptica

La opinión actual sobre la liberación de los neurotransmisores contempla la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. En este proceso el contenido de la vesícula se libera hacia el espacio extracelular. Sobre la base de la evaluación de datos fisiológicos y de la organización estructural de las sinapsis nerviosas se ha propuesto un nuevo modelo de secreción, llamado ***porocitosis***, para explicar la liberación regulada de los neurotransmisores. En este modelo la secreción desde la vesículas ocurre sin fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática de la región presináptica. En cambio, la vesícula sináptica se adhiere a la membrana presináptica, donde queda yuxtapuesta a canales de Ca^{2+} selectivos en esa membrana por la acción de proteínas SNARE. En presencia de Ca^{2+} las bicapas lipídicas de la vesícula y la membrana presináptica se reconocen para crear un poro temporal de 1 nm que comunica la luz vesicular con la hendidura sináptica. Esto permite la liberación controlada de los neurotransmisores a través de los poros de la membrana (véase fig. 12.8).

Sistemas de transporte axónico

Las sustancias necesarias en el axón y las dendritas se sintetizan en el soma neuronal y deben ser transportadas hacia esos sitios

La mayoría de las neuronas de nuestro organismo tienen prolongaciones axónicas y dendríticas intrincadas. Como la actividad sintética de la neurona está concentrada en el pericarion, para enviar el material neosintetizado hacia el teledendrón se necesita el ***transporte axónico***, un mecanismo bidireccional que sirve como forma de comunicación intracelular porque envía moléculas e información a lo largo de los microtúbulos y los filamentos intermedios desde el pericarion hacia el teledendrón y desde el teledendrón hacia el pericarion. El transporte axónico puede ser de dos tipos:

- ***Transporte anterógrado***, que lleva material desde el pericarion hacia la periferia neuronal. En este mecanismo participa la ***cinesina***, una proteína motora asociada con los microtúbulos que consume ATP.
- ***Transporte retrógrado***, que lleva material desde la terminación axónica (y las dendritas) hacia el pericarion. Este transporte es mediado por otra proteína motora asociada con los microtúbulos, la ***dineína***.

Los sistemas de transporte también pueden clasificarse según la velocidad con que se mueven las sustancias transportadas:



- Un *sistema de transporte lento* lleva sustancias desde el soma neuronal hacia el botón terminal a una velocidad de entre 0,2 y 4 mm/día. Es sólo un sistema de transporte anterógrado. Elementos estructurales como las moléculas de tubulina (precursores de microtúbulos), las moléculas de actina y las proteínas que forman los neurofilamentos son transportados desde el pericarion por el sistema de transporte lento. También son transportadas proteínas de la matriz citoplasmática como la actina, la calmodulina y diversas enzimas del metabolismo.
- Un ***sistema de transporte rápido*** lleva sustancias en ambas direcciones a una velocidad que oscila entre 20 y 400 mm/día. Por lo tanto, es un sistema tanto anterógrado como retrógrado. El ***sistema de transporte rápido anterógrado*** envía a la terminación axónica diferentes orgánulos limitados por membrana (como los componentes del RER, vesículas sinápticas y mitocondrias) y materiales de peso molecular bajo (como hexosas, aminoácidos, nucleótidos, algunos neurotransmisores y calcio). El ***sistema de transporte rápido retrógrado*** lleva hacia el pericarion muchos de los mismos materiales, al igual que proteínas y otras moléculas que han sufrido endocitosis en la terminación axónica. El transporte rápido en cualquiera de las dos direcciones necesita ATP, que es consumido por las proteínas motoras asociadas con los microtúbulos y depende de la disposición de los microtúbulos que se extienden desde el pericarion hacia el extremo terminal del axón. El transporte retrógrado es el mecanismo seguido por las toxinas y los virus que entran en el SNC desde los nervios periféricos. En la actualidad se utiliza el transporte retrógrado de enzimas exógenas (como la peroxidasa de rábano) y de trazadores radiomarcados o inmunomarcados para rastrear vías nerviosas y para identificar los somas neuronales relacionados con terminaciones nerviosas específicas.

El transporte dendrítico parece tener las mismas características y las funciones que cumple en las dendritas serían las mismas que las del transporte axónico.

■ CÉLULAS DE SOSTÉN DEL TEJIDO NERVIOSO

Células de Schwann y vaina de mielina

En el SNP las células de Schwann producen la vaina de mielina

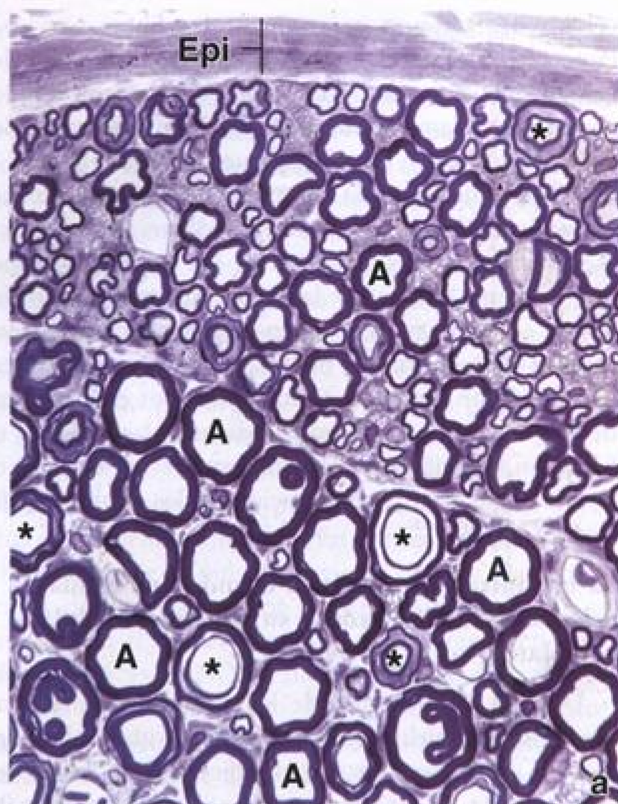
Las células de Schwann o lemocitos son las células de sostén del SNP. Provienen de células de la cresta neural y se diferencian mediante la expresión del factor de transcripción Sox-10. La función principal de las células de Schwann es sustentar las fibras nerviosas tanto mielínicas como amielínicas. En el SNP las células de Schwann producen una cubierta con lípidos abundantes, llamada ***vaina de mielina***, que rodea los axones (*fig. 12.10*). Desde el punto de vista funcional la vaina de mielina aísla el axón del compartimiento extracelular del endoneuro circundante. Su presencia asegura la conducción rápida de los impulsos nerviosos. El cono axónico y las arborizaciones terminales donde el axón establece sinapsis con sus células diana carecen de cubierta de mielina. Las fibras amielínicas también están envueltas y protegidas por el citoplasma de la célula de Schwann. Además, las células de Schwann contribuyen a la limpieza de los detritos en el SNP y guían la reproliferación de los axones periféricos.

La mielinización comienza cuando una célula de Schwann rodea el axón y su membrana celular se polariza

Durante la formación de la vaina de mielina (también llamada mielinización) el axón se ubica al principio en un surco en la superficie de la célula de Schwann (*fig. 12.11a*). Luego, un segmento de 0,08 a 0,1 mm del axón queda envuelto por cada célula de Schwann situada a lo largo de ese axón. La superficie de la célula de Schwann se polariza en dos regiones de membrana con funciones distintas. Una región corresponde a la parte de la membrana que está expuesta al medio externo o al endoneuro, la ***membrana plasmática abaxónica***. La otra región consiste en la ***membrana plasmática adaxónica*** o ***periaxónica***, que está en contacto directo con el axón. Una vez que el axón queda completamente rodeado por la membrana de la célula de Schwann se crea una tercera región, el ***mesaxón*** (fig. 12.11b). Esta tercera región consiste en una membrana doble que conecta las membranas abaxónica y adaxónica y rodea el espacio extracelular angosto.

La vaina de mielina se forma a partir de capas compactadas de mesaxón de célula de Schwann enrolladas concéntricamente alrededor del axón

La formación de la vaina de mielina comienza cuando el mesaxón de la célula de Schwann rodea el axón. Una extensión laminar del mesaxón se enrosca entonces alrededor del axón con un movimiento en espiral. Las primeras capas o laminillas de la espiral no tienen una organización compacta, es decir que en las primeras capas concéntricas queda un poco de citoplasma (fig. 12.11c). Con el MET se comprueba que hay una brecha de 12 a 14 nm entre las hojuelas externas (extracelulares) y el citoplasma de la célula de Schwann que separa las hojuelas internas (citoplasmáticas). Conforme avanza el proceso de enrollamiento, el citoplasma se exprime de entre la membrana de las capas concéntricas de la célula de Schwann.



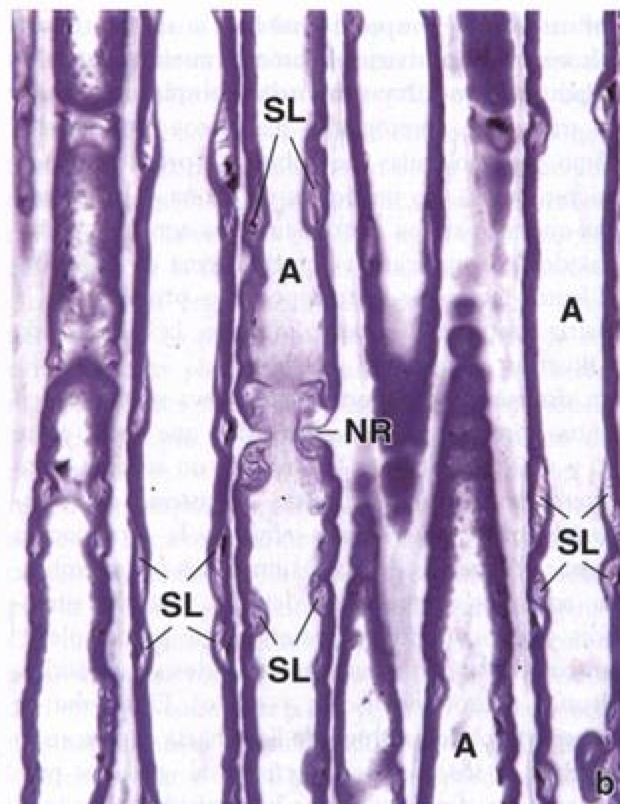


FIGURA 12.10. Microfotografías de un nervio periférico en cortes transversal y longitudinal. a. Microfotografía de un corte transversal de un nervio periférico fijado con osmio y teñido con azul de toluidina. Los axones (*A*) no captan el colorante y aparecen claros. La mielina se ve como el *anillo oscuro* que rodea los axones. Obsérvese la variación en el diámetro de los axones individuales. En algunas de las fibras nerviosas la mielina parece consistir en dos anillos separados (*asteriscos*). Esto es así porque el corte pasó a través de una incisura de Schmidt-Lanterman. *Epi,* epineuro. 640 ×. **b.** Microfotografía de axones (*A*) mielínicos en un corte longitudinal del mismo preparado. Cerca del centro de la fotografía se ve un nódulo de Ranvier (*NR*). En el mismo axón hay una incisura de Schmidt-Lanterman (*SL*) a cada lado del nódulo. Además, en los axones contiguos pueden verse otras incisuras de Schmidt-Lanterman. El citoplasma perinodal de la célula de Schwann a la altura del nódulo de Ranvier y el citoplasma de esta misma célula a la altura de la incisura de Schmidt-Lanterman aparecen prácticamente sin teñir. 640 ×.

Por fuera de la vaina de mielina en formación y junto a ella hay un ***collarete citoplasmático externo perinuclear*** delgado que recibe el nombre de ***vaina de Schwann***. Esta parte de la célula está encerrada por una membrana plasmática abaxónica y contiene el núcleo y la mayoría de los orgánulos de la célula de Schwann. Alrededor de la célula de Schwann hay una lámina basal o externa. La aposición del mesaxón de la última capa consigo mismo conforme cierra el anillo de la espiral produce el ***mesaxón externo***, el espacio intercelular estrecho contiguo a la lámina externa. Por dentro de las capas concéntricas de la vaina de mielina en formación hay un ***collarete citoplasmático interno*** rodeado por la membrana plasmática adaxónica. El espacio intercelular estrecho existente entre las membranas mesaxónicas se comunica con la membrana plasmática adaxónica para producir el ***mesaxón interno*** (fig. 12.11d).

Una vez que el mesaxón se espiraliza sobre sí mismo, las brechas de 12 a 14 nm desaparecen y las membranas forman la ***vaina de mielina compacta***. La compactación de la vaina coincide con la expresión de proteínas transmembrana específicas de mielina, como la ***proteína 0*** (***P0***), la ***proteína mielínica periférica de 22 kDa*** (***PMP22***) y la ***proteína básica de la mielina*** (***MBP***). Las hojuelas internas (citoplasmáticas) de la membrana plasmática se acercan mucho como consecuencia de los dominios citoplasmáticos con carga positiva de la P0 y la MBP. Con el MET estas hojuelas internas bien alineadas son electrondensas y aparecen en la forma de las llamadas ***líneas densas mayores*** de la mielina (fig. 12.11d). Las líneas densas mayores concéntricas alternan con las ***líneas intraperiódicas***, un poco menos densas, que están formadas por hojuelas externas (extracelulares) de membrana, muy juntas pero no fusionadas. El espacio estrecho de 2,5 nm corresponde al espacio extracelular restante que contiene los dominios extracelulares de la proteína P0 (fig. 12.11d). Esta es una proteína estructural muy importante que tiene a su cargo el proceso de compactación de la mielina. La P0 es una



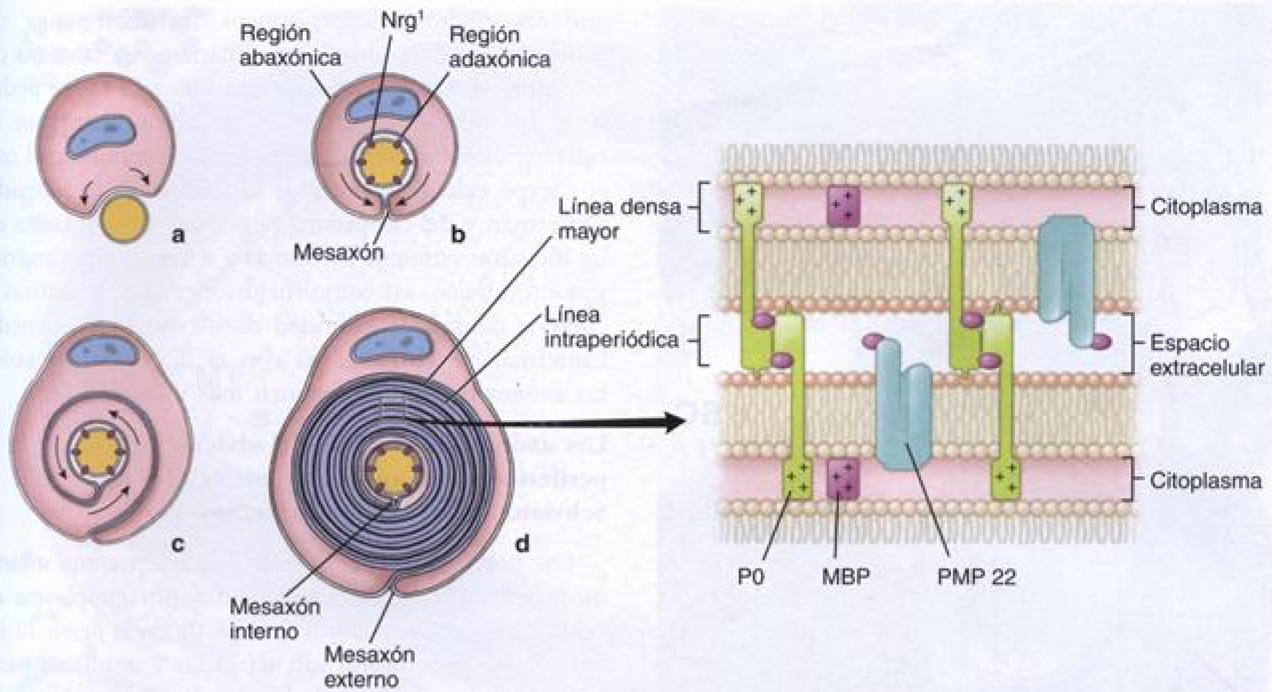


FIGURA 12.11. Diagrama de las etapas sucesivas de la formación de la mielina por una célula de Schwann. a. Primero, el axón se ubica en un surco en la superficie de la célula de Schwann. **b.** Después, la célula rodea el axón. Obsérvense las dos regiones de la célula de Schwann: la región de membrana plasmática adaxónica y la región de membrana plasmática abaxónica. La membrana plasmática mesaxónica vincula estas dos regiones. La membrana mesaxónica inicia la mielinización porque rodea el axón incluido. **c.** Luego una extensión laminar de la membrana mesaxónica se enrolla alrededor del axón y forma capas de membrana múltiples. **d.** Durante el proceso de enrollamiento el citoplasma se exprime de entre las dos membranas plasmáticas superpuestas de las células de Schwann, que entonces se compactan para formar la mielina. El mesaxón externo corresponde a la membrana plasmática invaginada que se extiende desde la superficie abaxónica de la célula de Schwann hacia la mielina. El mesaxón interno se extiende desde la superficie adaxónica de esta célula (la parte que está enfrentada con el axón) hacia la mielina. El **detalle** ilustra las proteínas principales encargadas de la compactación de la vaina de mielina. MBP, proteína básica de la mielina; P0, proteína 0; PMP22, proteína mielínica periférica de 22 kDa.

molécula de adhesión celular de 30 kDa expresada en la membrana plasmática mesaxónica durante la mielinización. Esta glucoproteína transmembrana media adhesiones fuertes entre dos capas de membrana opuestas y representa un componente estructural fundamental de la mielina de los nervios periféricos. Los estudios genéticos y estructurales realizados indican que las mutaciones de los genes humanos codificadores de la P0 producen una mielina inestable y contribuirían al desarrollo de las enfermedades desmielinizantes (véase la correlación clínica del recuadro 12.2).

El espesor de la vaina de mielina producida en la mielinización está determinado por el diámetro del axón y no por la célula de Schwann

La mielinización es un ejemplo de comunicación intercelular en la que el axón interacciona con la célula de Schwann. Varios estudios experimentales demuestran que la cantidad de capas de mielina está determinada por el axón y no por la célula de Schwann. La regulación del espesor de la vaina de mielina depende de un factor de crecimiento llamado ***neurregulina*** (***Nrg1***). La Nrg1 es una proteína transmembrana expresada en el neurolema del axón. La cantidad de Nrg1 actúa como una señal que le indica a las células de Schwann que formen una vaina de mielina del espesor adecuado.

El nódulo de Ranvier es la región entre dos células de Schwann contiguas

La vaina de mielina está segmentada porque la forman muchas células de Schwann dispuestas secuencialmente a lo largo del axón. La región donde se encuentran dos células de Schwann contiguas carece de mielina y este sitio se denomina ***nódulo de Ranvier***. En consecuencia, la extensión de mielina que hay entre dos nódulos de Ranvier secuenciales recibe el nombre de ***segmento internodal*** (lámina 24, fig. 4, p. 389).

La mielina está compuesta por un 80% de lípidos, más o menos, porque conforme la membrana de la célula de Schwann se enrosca alrededor del axón el citoplasma de la célula, como ya se comentó, se expri-

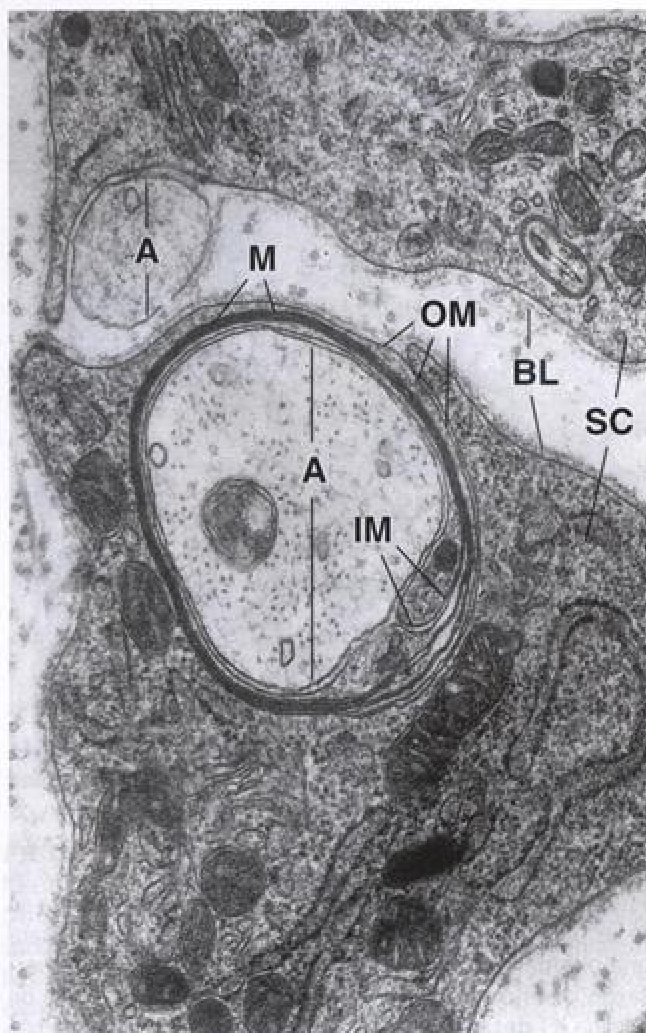


FIGURA 12.12. Microfotografía electrónica de un axón en proceso de mielinización. En esta etapa la mielina (*M*) está compuesta por unas seis capas de membrana. El mesaxón interno (*IM*) y el mesaxón externo (*OM*) de la célula de Schwann (*SC*) son partes de la membrana mesaxónica. También se ve otro axón (*A*, arriba, a la izquierda) que aún no ha sido envuelto por el mesaxón de una célula de Schwann. Entre las demás estructuras dignas de mención figuran la lámina (externa) basal (*BL*) de la célula de Schwann y la gran cantidad de citoplasma lemocítico que interviene en el proceso de mielinización. 50 000 ×. (Gentileza del Dr. Stephen G. Waxman.)

me de entre las capas opuestas de las membranas plasmáticas. Sin embargo, en las microfotografías electrónicas es típico observar pequeñas cantidades de citoplasma en varios sitios (*figs. 12.12* y *12.13*): el collarete citoplasmático interno de la célula de Schwann (entre el axón y la mielina), las ***incisuras de Schmidt-Lanterman*** (pequeños islotes de citoplasma dentro de laminillas sucesivas de la mielina), el ***citoplasma perinodal*** (a la altura del nódulo de Ranvier) y el collarete citoplasmático externo perinuclear (alrededor de la mielina) (*fig. 12.14*). Estas regiones de citoplasma corresponden a lo que los microscopistas ópticos llamaban vaina de Schwann. Si se desenrolla imaginariamente la célula de Schwann, como se muestra en la *figura 12.15*, se podrá verla en toda su extensión y se comprobará que el collarete citoplasmático interno está en continuidad con el cuerpo celular a través de las incisuras de Schmidt-Lanterman y del citoplasma perinodal. El citoplasma de las incisuras contiene lisosomas y, a veces, mitocondrias y microtúbulos, así como inclusiones citoplasmáticas o cuerpos densos. La cantidad de incisuras de Schmidt-Lanterman se correlaciona con el diámetro del axón; los axones más gruesos tienen más incisuras.

Los axones amielínicos del sistema nervioso periférico están envueltos por células de Schwann y sus láminas externas

Los nervios del SNP que se describen como ***amielínicos***, sin embargo, están envueltos por citoplasma de células de Schwann, como se muestra en la *figura 12.16*. Las células de Schwann son alargadas y se ubican paralelas al eje longitudinal de los axones. Estos últimos se sitúan en surcos en la superficie de la célula de Schwann. Los labios o bordes pueden estar separados y exponer una porción del axolema (membrana plasmática del axón) a la lámina externa contigua de la célula de Schwann o pueden entrar en contacto y formar un mesaxón.

En una sola invaginación de la superficie de la célula de Schwann pueden quedar incluidos un solo axón o un grupo de axones. En el SNP las células de Schwann grandes pueden tener 20 surcos o una cantidad aun mayor, cada uno con un axón o más de ellos. En el SNA es común que haces de axones amielínicos ocupen un solo surco.

Células satélite

En los ganglios los somas neuronales están rodeados por una capa de células cúbicas pequeñas llamadas ***células satélite***. Aunque forman una cubierta completa alrededor del soma de la neurona, en los preparados de rutina teñidos con H-E es típico que sólo se vean sus núcleos (*fig. 12.17*, a y b). En los ganglios paravertebrales y periféricos las prolongaciones de las neuronas deben introducirse entre las células satélite para establecer una sinapsis (en los ganglios sensitivos no hay sinapsis). Estas células contribuyen a establecer y mantener un microambiente controlado alrededor del cuerpo neuronal en el ganglio, con lo que proveen aislamiento eléctrico así como una vía para el intercambio metabólico. Por lo tanto, en lo que se refiere a su papel funcional, la célula satélite es análoga de la célula de Schwann con la excepción de que no produce mielina.

Las neuronas y sus prolongaciones ubicadas en los ganglios de la división entérica del SNA están asociadas con ***células gliales entéricas***. Estas células tienen una

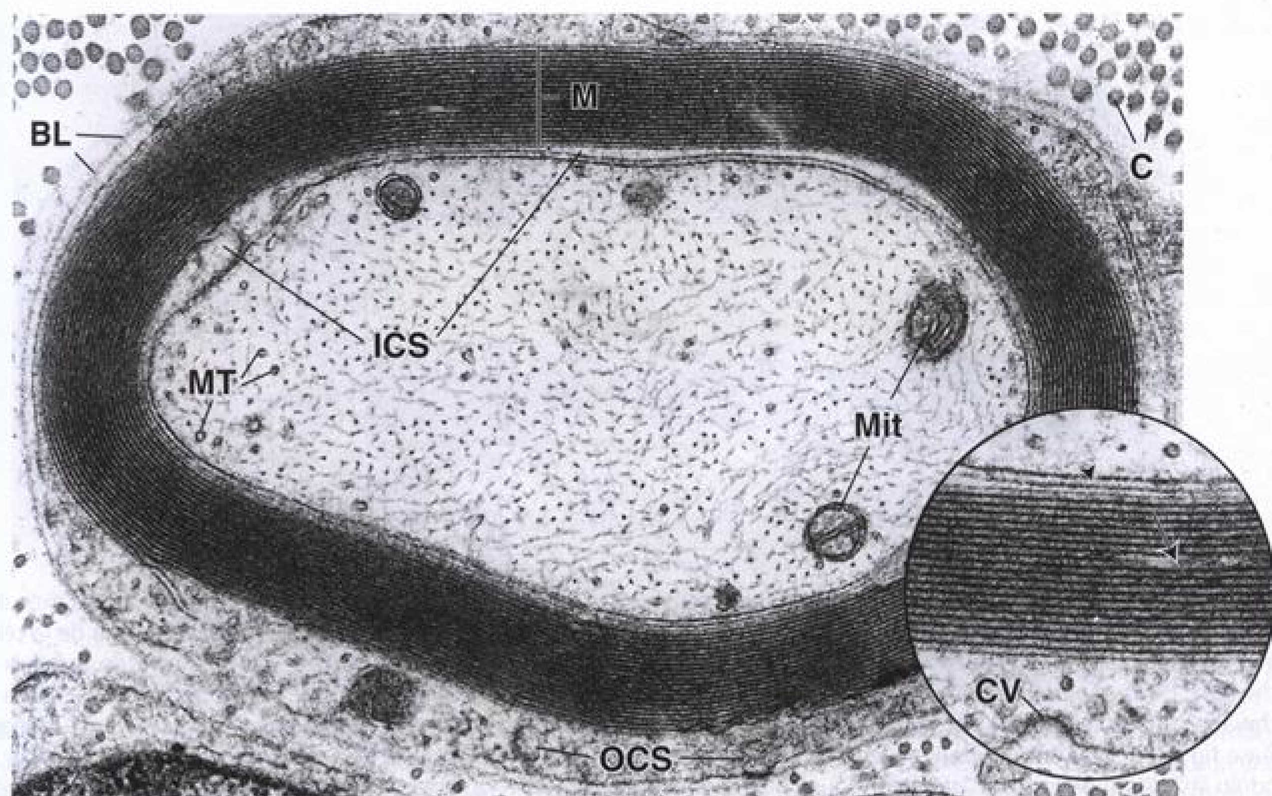


FIGURA 12.13. Microfotografía electrónica de un axón mielínico maduro. La vaina de mielina (*M*) que se muestra aquí consiste en 19 capas apareadas de membrana de célula de Schwann. El apareamiento de las membranas en cada capa es causado por la extrusión del citoplasma de la célula de Schwann. En el axón se ve una abundancia de neurofilamentos, que en su mayor parte se han seccionado transversalmente. Esto confiere al axón un aspecto punteado. En el axoplasma también son visibles microtúbulos (*MT*) y varias mitocondrias (*Mit*). El collarete citoplasmático externo de la célula de Schwann (*OCS*) es relativamente abundante si se lo compara con el collarete citoplasmático interno (*ICS*). Las fibrillas colágenas (*C*) constituyen el componente fibrilar del endoneuro. *BL*, lámina (externa) basal. 70 000 ×. **Detalle.** Más aumento de la mielina. La *flecha* señala citoplasma dentro de la mielina que contribuiría a formar las incisuras de Schmidt-Lanterman que se ven con el microscopio óptico. Aquí aparece como una región aislada por la delgadez del corte. El espacio intercelular entre el axón y la célula de Schwann está indicado por la *punta de flecha*. En el collarete citoplasmático externo de la célula de Schwann aparece una fosita con cubierta (*CV*) que es una primera etapa en la formación de una vesícula con cubierta. 130 000 ×. (Gentileza del Dr. George D. Pappas.)

morfología y una función semejantes a las de los astrocitos del SNC (véase luego). Las células gliales entéricas comparten funciones con los astrocitos, como por ejemplo sostén estructural y metabólico y protección de las neuronas. Sin embargo, algunos estudios recientes indican que las células gliales entéricas también participarían en la neurotransmisión entérica y contribuirían a coordinar las actividades de los sistemas nervioso e inmunitario intestinales.

Neuroglia

Dentro del SNC las células de sostén reciben el nombre de ***neuroglia*** o ***células gliales***. Los cuatro tipos de células gliales son los siguientes:

- *Oligodendrocitos*, células pequeñas activas en la formación y el mantenimiento de la mielina en el SNC.
- *Astrocitos*, células de morfología heterogénea que proveen sostén físico y metabólico para las neuronas del SNC.
- *Microgliocitos*, células inconspicuas, con núcleos pequeños, alargados y heterocromáticos, que poseen propiedades fagocíticas.
- *Ependimocitos*, células cilíndricas que revisten los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal.

En los preparados histológicos de rutina del SNC sólo se ven los núcleos de las células gliales. Para poder ver la forma de la célula glial completa hay que usar técnicas de impregnación con metales pesados o métodos de inmunocitoquímica.

Aunque por mucho tiempo las células de la glía se han considerado células de sostén del tejido nervioso en un sentido nada más que físico, los conceptos actua-

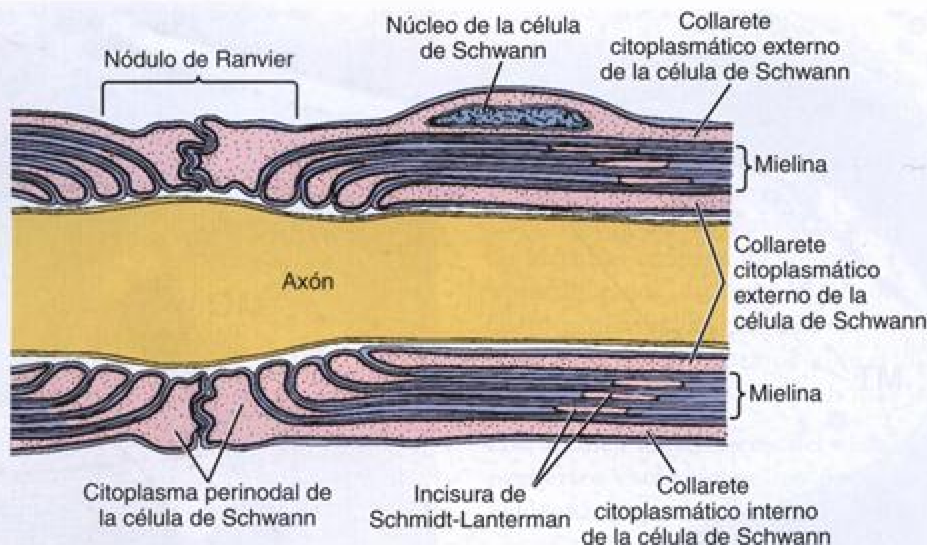


FIGURA 12.14. Diagrama de un axón y sus cubiertas. Este diagrama de un corte longitudinal de un axón ilustra sus relaciones con la mielina, el citoplasma de la célula de Schwann y el nódulo de Ranvier. El citoplasma de la célula de Schwann aparece en cuatro sitios. Estos son los collaretes citoplasmáticos (1) interno y (2) externo de la célula de Schwann, (3) la región perinodal y (4) las incisuras de Schmidt-Lanterman. Obsérvese que el citoplasma de la célula de Schwann es continuo y que no se trata de una serie de islotes citoplasmáticos separados como aparecen en el diagrama (véase fig. 12.15). El nódulo de Ranvier es el sitio donde se encuentran dos células de Schwann contiguas. A la altura del nódulo las membranas plasmáticas contiguas de las células de Schwann no están adheridas con firmeza, de modo que el líquido extracelular tiene libre acceso al axolema. Además, el nódulo de Ranvier es el sitio donde se produce la despolarización del axolema durante la transmisión del impulso nervioso. (Gentileza del Dr. Charles P. Leblond.)

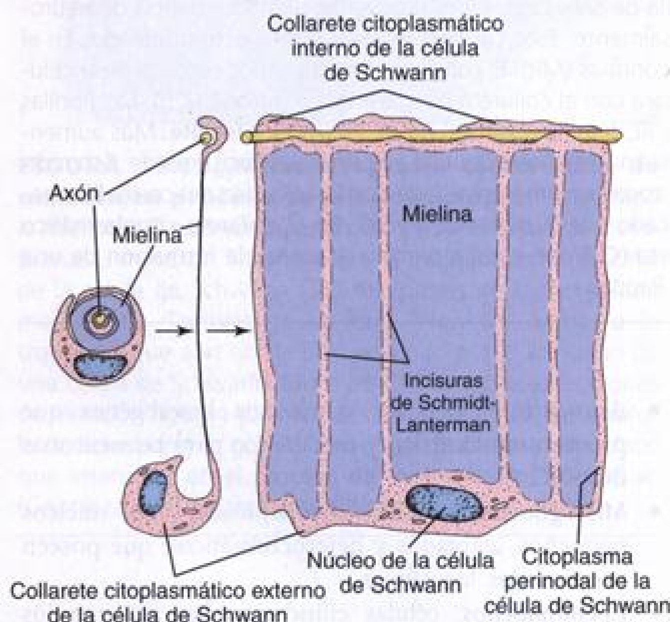


FIGURA 12.15. Diagrama conceptual de la relación que hay entre la mielina y el citoplasma de la célula de Schwann. A la izquierda aparece un corte transversal de un axón mielínico junto a la imagen hipotética de una célula de Schwann desenrollada vista de perfil. La misma célula de Schwann desenrollada vista de frente aparece a la derecha de la figura. Obsérvese que el citoplasma celular es continuo. (Modificada de Webster HD. The geometry of peripheral myelin sheaths during their formation and growth in rat sciatic nerves. J Cell Biol 1971;48:348-367.)

les ponen el énfasis en la interdependencia funcional entre neuroglia y neuronas. El ejemplo más obvio de sostén físico ocurre durante el desarrollo del embrión. El encéfalo y la médula espinal se originan en el tubo neural embrionario. En la región cefálica el tubo neural sufre un engrosamiento y un plegamiento acentuados, con lo que al final adquiere su estructura definitiva de encéfalo. Durante las etapas iniciales del proceso las células gliales embrionarias se extienden a través de todo el espesor del tubo neural en forma radial. Estas células neuróglicas radiales sirven como "andamio" físico para dirigir la migración de las neuronas hasta su posición adecuada en el encéfalo.

La microglia posee propiedades fagocíticas

Las ***células de la microglia*** (***microgliocitos*** o ***células de Del Río Hortega***) son fagocíticas. En el SNC del adulto normal constituyen alrededor del 5% de todas las células de la neuroglia, pero proliferan y se tornan muy fagocíticas en las regiones lesionadas o enfermas. Se las considera una parte del sistema fagocítico mononuclear y derivan de células precursoras monocíticas medulares óseas (CFU-GM). Los microgliocitos entran en el parénquima del SNC desde los vasos sanguíneos. Eliminan los detritos de las células que sufren apoptosis durante el desarrollo del sistema nervioso. Datos recientes indican que las células de la microglia median reacciones neuroinmunitarias como las que ocurren en los trastornos asociados con dolor crónico.



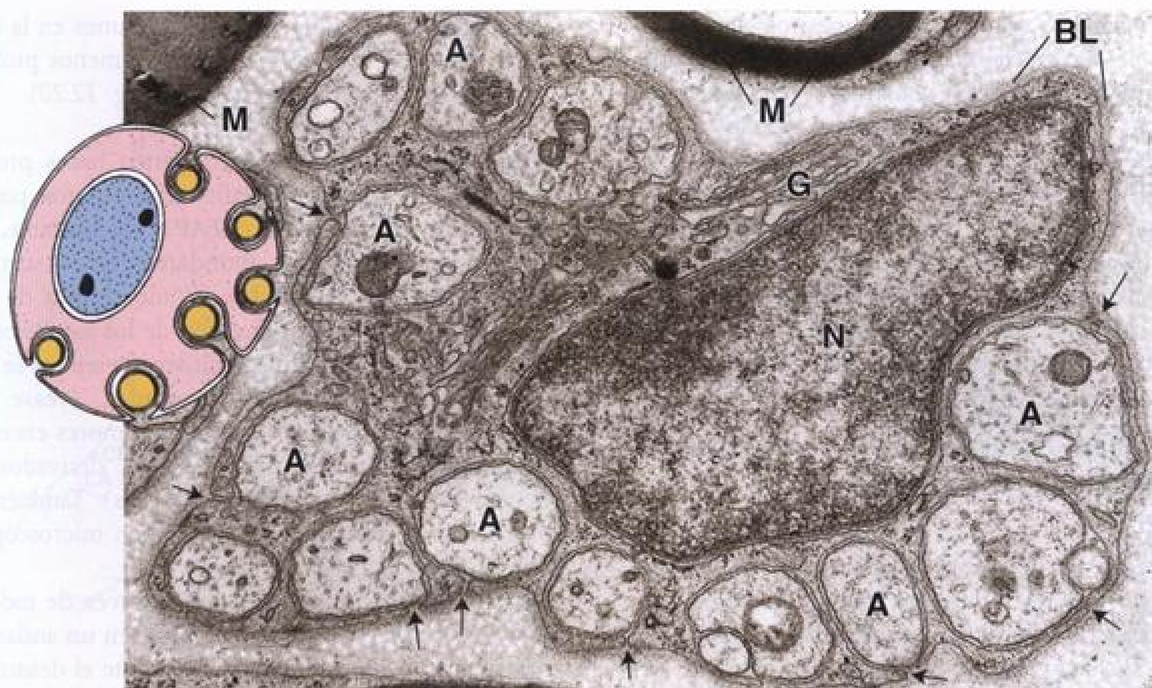


FIGURA 12.16. Microfotografía electrónica de fibras nerviosas amielínicas. Las fibras o axones individuales (*A*) están inmersos en el citoplasma de una célula de Schwann. Las *flechas* señalan los mesaxones. En efecto, cada axón está rodeado por citoplasma de célula de Schwann excepto por el espacio intercelular del mesaxón. Otras estructuras visibles en la célula de Schwann son su núcleo (*N*), el aparato de Golgi (*G*) y la lámina (externa) basal (*BL*) que la rodea. En la parte superior de la fotografía se ve la mielina (*M*) de dos fibras mielínicas. 27 000 ×. **Dibujo en color.** Diagrama esquemático de la relación de los axones que están rodeados por el citoplasma de la célula de Schwann. (Reproducida con autorización de Barr ML, Kiernan JA. The Human Nervous System. New York: Harper & Row, 1983.)

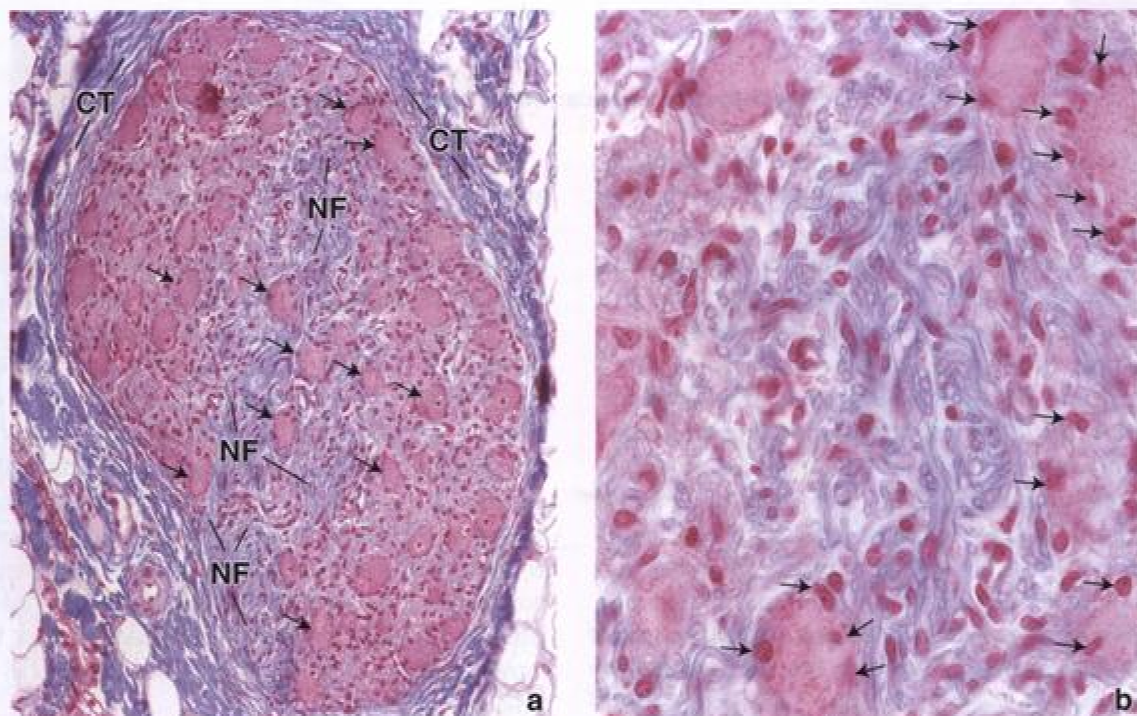


FIGURA 12.17. Microfotografía de un ganglio nervioso. a. Microfotografía de un ganglio teñido con la técnica de Mallory-azan. Obsérvense los somas neuronales grandes (*flechas*) y las fibras nerviosas (*NF*) ganglionares. Los núcleos muy pequeños en la periferia de los somas neuronales pertenecen a las células satélite. El ganglio está rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo denso no modelado (*CT*) que es comparable con el epineuro del nervio y se continúa con este. 200 ×. **b.** Más aumento del ganglio en donde se ven los axones individuales y unos cuantos somas neuronales con sus células satélite (*flechas*). Los núcleos en la región de los axones en su mayoría son núcleos de células de Schwann. 640 ×.

Los microgliocitos son las células neurológicas más pequeñas y poseen núcleos alargados de tamaño relativamente pequeño (*fig. 12.18*). Cuando se las somete a impregnación con metales pesados las células de la microglia exhiben prolongaciones retorcidas cortas. Tanto las prolongaciones como el cuerpo celular están cubiertos por numerosas "púas" o espinas. Las púas serían el equivalente del borde festoneado que se ve en otras células fagocíticas. Con el MET se comprueba que en el citoplasma hay abundancia de lisosomas, inclusiones y vesículas. Sin embargo, la microglia contiene poco RER y microtúbulos o filamentos de actina escasos.

Los astrocitos tienen una asociación estrecha con las neuronas para sustentar y modular sus actividades

Los ***astrocitos*** son las células más grandes de la neuroglia. Forman una red de células dentro del SNC y se comunican con las neuronas para sustentar y modular muchas de sus actividades. No producen mielina. Se han identificado dos clases de astrocitos:

- ***Astrocitos protoplasmáticos***, que prevalecen en la sustancia gris. Estos astrocitos poseen abundantes prolongaciones citoplasmáticas cortas y ramificadas (*fig. 12.19*).
- ***Astrocitos fibrosos***, que son más comunes en la sustancia blanca. Estos astrocitos tienen menos prolongaciones, que son más bien rectas (*fig. 12.20*).

Ambos tipos de astrocitos contienen haces prominentes de filamentos intermedios compuestos por la ***proteína ácida fibrilar glial*** (***GFAP***). No obstante, los filamentos son mucho más abundantes en los astrocitos fibrosos, de ahí su nombre. Como técnica de tinción específica para la identificación de los astrocitos en los cortes histológicos y en los cultivos de tejidos se utilizan anticuerpos anti-GFAP marcados (véase fig. 12.20b). Alrededor del 80% de todos tumores encefálicos primarios del adulto son tumores derivados de astrocitos fibrosos (***astrocitomas fibrosos***). También se caracterizan por el aspecto en el examen microscópico y la especificidad de GFAP.

Algunos astrocitos se extienden a través de todo el espesor del encéfalo de modo que proveen un andamiaje para migración de las neuronas durante el desarrollo encefálico. Las prolongaciones de otros astrocitos se extienden entre los vasos sanguíneos y las neuronas. Los extremos de las prolongaciones se expanden para formar *pies terminales* que cubren grandes porciones de la superficie externa del vaso o del axolema. En la actualidad se cree que los astrocitos desempeñan una

Recuadro 12.2 Correlación clínica: enfermedades desmielinizantes

En general las ***enfermedades desmielinizantes*** se caracterizan por la lesión preferencial de la vaina de mielina. Los signos y los síntomas clínicos de estas enfermedades se relacionan con una disminución o una pérdida de la capacidad de transmitir los impulsos eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas. Varias enfermedades de origen autoinmunitario afectan la vaina de mielina.

El ***síndrome de Guillain-Barré***, también conocido como ***polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda***, es una de las enfermedades potencialmente fatales más comunes del SNP. El examen microscópico de fibras nerviosas obtenidas de pacientes afectados por esta enfermedad permite comprobar una gran acumulación de linfocitos, macrófagos y plasmocitos alrededor de los axones en los fascículos nerviosos. Hay amplios segmentos de la vaina de mielina dañados, lo que deja los axones expuestos a la matriz extracelular. Estos hallazgos concuerdan con una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T y dirigida contra la mielina que causa su destrucción y reduce o bloquea la conducción nerviosa. Los pacientes sufren parálisis muscular ascendente, falta de coordinación muscular y pérdida de la sensibilidad cutánea.

La ***esclerosis múltiple*** (***EM***), una enfermedad que ataca la mielina en el SNC, también se caracteriza por un daño preferencial de la mielina, la que se separa del axón y finalmente se destruye. Además hay destrucción de la oligodendroglia, que tiene a su cargo la síntesis y el mantenimiento de la mielina. La proteína básica de la mielina parece ser la diana autoinmunitaria principal en esta enfermedad. Las modificaciones químicas de los componentes lipídicos y proteicos de la mielina producen múltiples ***placas*** irregulares en toda la sustancia blanca del encéfalo. Los signos y los síntomas de la EM dependen de la región del SNC en la que está dañada la mielina. La enfermedad suele caracterizarse por episodios bien definidos de déficit neurológicos, como trastornos visuales unilaterales, desaparición de la sensibilidad cutánea, falta de movimiento y coordinación muscular y pérdida del control vesical e intestinal.

El tratamiento de ambas enfermedades consiste en disminuir la respuesta inmunitaria causal mediante la aplicación de una terapia inmunorreguladora con interferón así como con la administración de esteroides suprarrenales. Para las formas progresivas más graves pueden usarse fármacos inmunosupresores.





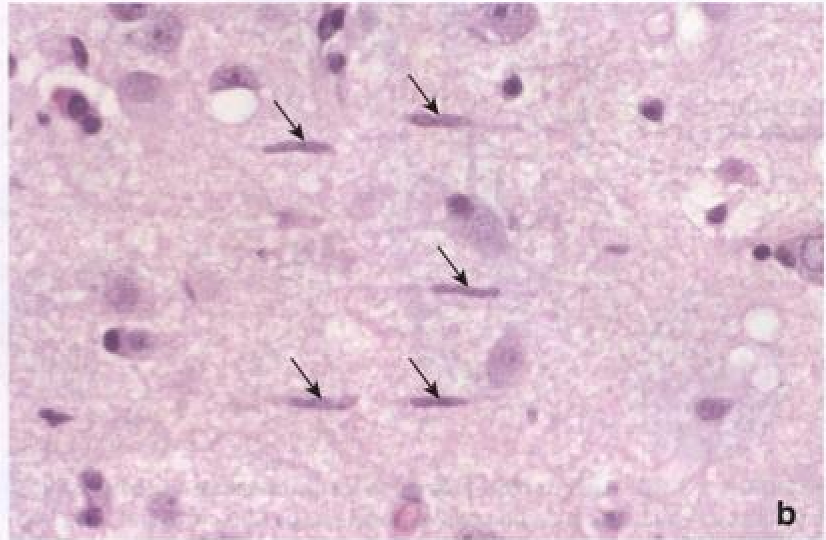


FIGURA 12.18. Célula de la microglia en la sustancia gris del encéfalo. a. En este diagrama se ilustran la forma y las características de un microgliocito. Obsérvense el núcleo alargado y las prolongaciones relativamente escasas que emanan del cuerpo celular. **b.** Microfotografía de microgliocitos (*flechas*) con sus núcleos alargados característicos. La muestra se obtuvo de un sujeto con microgliosis difusa. En este trastorno las células microgliales aparecen en gran abundancia y se ven con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H-E. 420 ×. (Reproducida con autorización de Fuller GN, Burger PC. Central nervous system. En: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.)

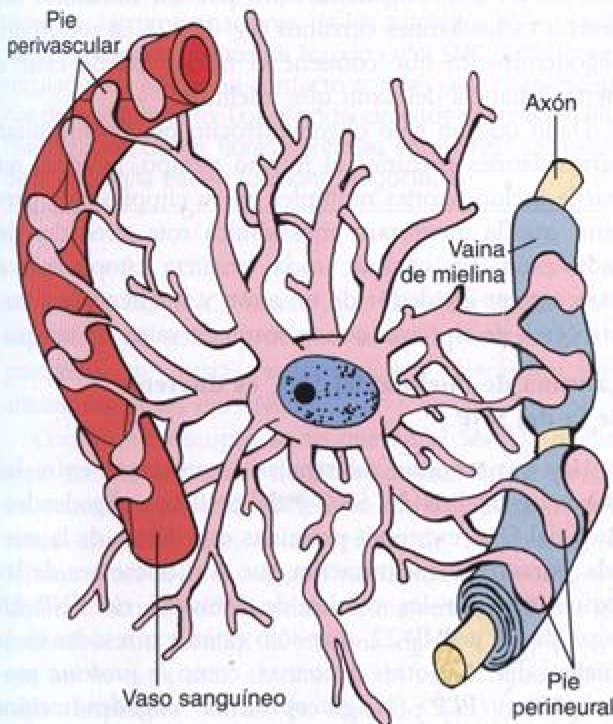
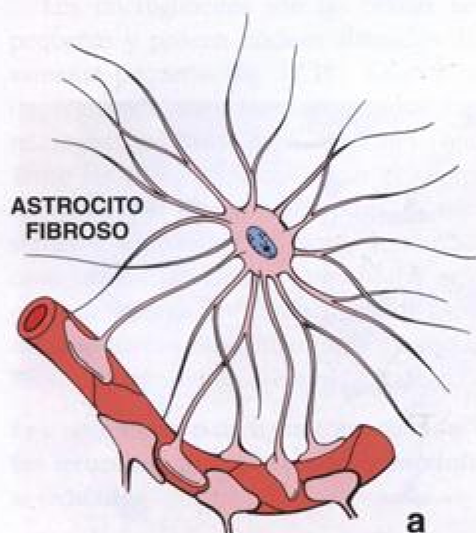


FIGURA 12.19. Astrocito protoplasmático en la sustancia gris del encéfalo. En este dibujo esquemático se muestran los pies terminales del astrocito protoplasmático que entran en contacto con un vaso sanguíneo (pies perivasculares) y con la prolongación axónica de una neurona (pies perineurales). Los pies perivasculares sobre el vaso sanguíneo contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica. Las regiones desnudas del vaso que se ilustra aquí estarían cubiertas por los pies perivasculares de astrocitos vecinos para formar así la barrera completa.



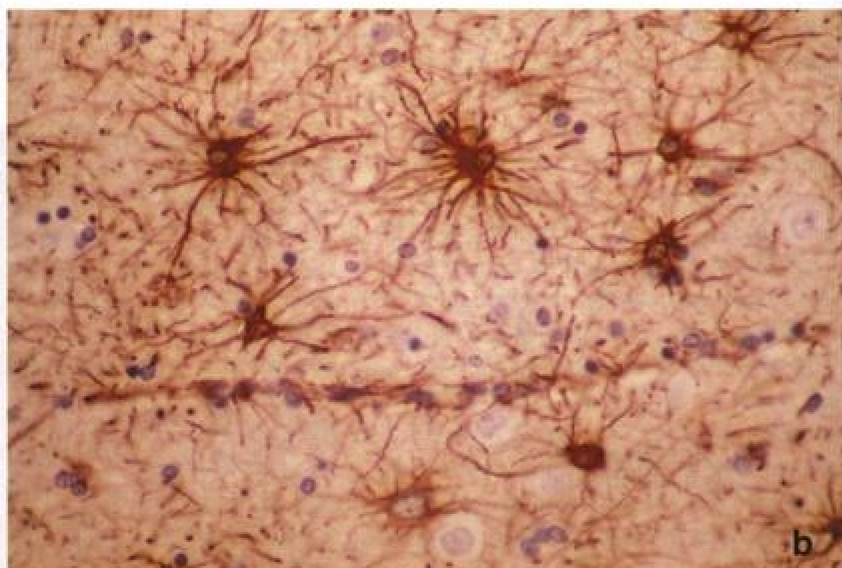


FIGURA 12.20. Astrocitos fibrosos en la sustancia blanca del encéfalo. a. Dibujo esquemático de un astrocito fibroso en la sustancia blanca del encéfalo. **b.** Microfotografía de la sustancia blanca del encéfalo en la que se ven las abundantes prolongaciones citoplasmáticas irradiantes que les han dado nombre a los astrocitos. La mejor manera de verlas es con métodos de inmunotinción en los que se usan anticuerpos anti-GFAP, como se ilustra aquí. 220 ×. (Reproducida con autorización de Fuller GN, Burger PC. Central nervous system. En: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.)

función en el movimiento de metabolitos y desechos desde las neuronas y hacia ellas y que regulan las concentraciones iónicas en el compartimiento intercelular para mantener el microambiente y modular las actividades de las neuronas. También cumplen una función en el mantenimiento de las uniones estrechas (zonulae occludentes) de los capilares que forman la barrera hematoencefálica (p. 382).

Además, los astrocitos proveen un cubierta para las "regiones desnudas" de los axones mielínicos, por ejemplo, a la altura de los nódulos de Ranvier y de las sinapsis. Estas células confinarían los neurotransmisores en la hendidura sináptica y eliminarían su exceso por pinocitosis. Los astrocitos protoplasmáticos en la superficie del encéfalo y la médula espinal extienden sus prolongaciones (pies subpiales) hacia la lámina basal de la piamadre para formar la ***membrana limitante glial***, una barrera de impermeabilidad relativa que rodea el SNC (*fig. 12.21*).

Los oligodendrocitos producen y mantienen la vaina de mielina en el SNC

El ***oligodendrocito*** es la célula encargada de producir la mielina en el SNC, donde la vaina de mielina SNC está formada por capas concéntricas de membrana plasmática oligodendrocítica. No obstante, la formación de esta vaina en el SNC es más compleja que el simple enrollamiento de las membranas mesaxónicas de la célula de Schwann que ocurre en el SNP (p. 358).

Bajo el microscopio óptico y teñidos con técnicas especiales los oligodendrocitos aparecen como células pequeñas con prolongaciones relativamente escasas en comparación con los astrocitos. Con frecuencia se alinean en hileras entre los axones. Cada oligodendrocito emite varias prolongaciones a manera de lengüetas que llegan hasta los axones, donde cada una se enrosca alrededor de un segmento de un axón para formar un segmento internodal de mielina. Las prolongaciones múltiples de un solo oligodendrocito pueden mielinizar un axón o varios axones cercanos (*fig. 12.22*). La región del oligodendrocito que contiene el núcleo puede estar a cierta distancia del axón que mieliniza.

Dado que un solo oligodendrocito puede mielinizar varios axones cercanos al mismo tiempo, la célula no puede incluir axones múltiples en su citoplasma y permitir que la membrana mesaxónica rote alrededor de cada axón. En cambio, cada lengüeta citoplasmática parece rotar alrededor de un axón y mantenerse siempre cerca de él, hasta que se forme la vaina de mielina.

La vaina de mielina del SNC es diferente de la del SNP

Hay varias otras diferencias importantes entre las vainas de mielina del SNC y del SNP. Los oligodendrocitos del SNC expresan proteínas específicas de la mielina durante la mielinización que son diferentes de las expresadas por las células de Schwann del SNP. En lugar de P0 y PMP-22, que sólo están expresadas en la mielina del SNP, otras proteínas, como la ***proteína proteolipídica*** (***PLP***), la ***glucoproteína oligodendrocítica mielínica*** (***MOG***) y la ***glucoproteína mielínica de oligodendrocito*** (***OMgp***), cumplen funciones semejantes en



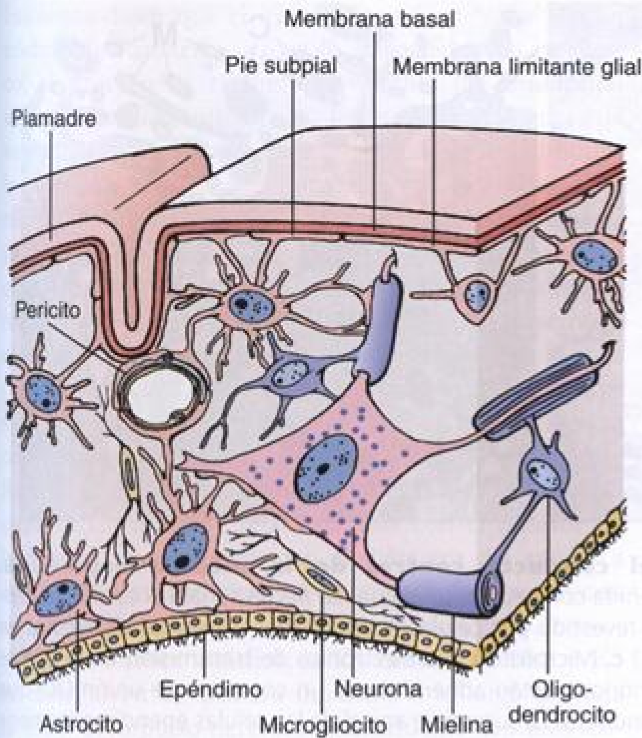


FIGURA 12.21. Distribución de las células gliales en el encéfalo. En este diagrama aparecen los tres tipos de células gliales –astrocitos, oligodendrocitos y microgliocitos– en interacción con varias estructuras y células halladas en el tejido encefálico. Obsérvese que los astrocitos y sus pies terminales interaccionan con los vasos sanguíneos (pies perivasculares) así como con los axones y las dendritas (pies perineurales). Nótese también que los astrocitos envían sus prolongaciones hacia la superficie del encéfalo, en donde entran en contacto con la membrana basal de la piamadre para formar la membrana limitante glial. Además, las prolongaciones de los astrocitos se extienden hacia los espacios llenos de líquido en el SNC (sistema ventricular) para entrar en contacto con las células ependimarias de revestimiento. Los oligodendrocitos intervienen en la mielinización de las fibras nerviosas en el SNC. Las células de la microglia tienen funciones fagocíticas.

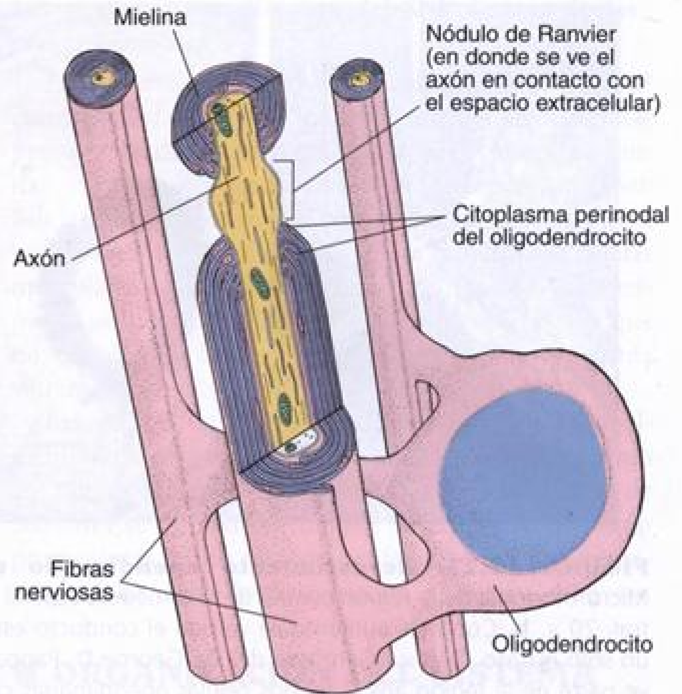


FIGURA 12.22. Vista tridimensional de un oligodendrocito y de su relación con tres axones. Las prolongaciones citoplasmáticas del cuerpo del oligodendrocito forman vainas aplanadas que envuelven cada uno de los axones. La relación entre el citoplasma y la mielina es esencialmente la misma que en las células de Schwann. (Modificada de Bunge MR, Bunge RP, Ris H. Ultrastructural study of remyelinatiop in an experimental lesion in adult cat spinal cord. J Biophys Biochem Cytol 1961;10:67-94.)

la mielina del SNC. Parece que las deficiencias en la expresión de estas proteínas son importantes en la patogenia de varias enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias del SNC.

Con el microscopio se ve que en el SNC la mielina tiene menos incisuras de Schmidt-Lanterman porque los astrocitos proveen sostén metabólico para las neuronas ubicadas allí. A diferencia de las células de Schwann del SNP, los oligodendrocitos no poseen una lámina externa. Además, dada la manera en que los oligodendrocitos forman la mielina del SNC, es posible que en la capa más externa de la vaina mielínica no haya citoplasma o que, en caso de que lo haya, sea muy escaso y con la falta de lámina externa la mielina de los axones contiguos pueda establecer contacto. Así, en donde se tocan, las vainas de mielina de los axones contiguos pueden compartir una línea intraperiódica. Por último, los nódulos de Ranvier del SNC son más grandes que los del SNP. Las regiones más amplias de axolema expuesto tornan aun más eficaz la ***conducción saltatoria*** (véase luego) en el SNC.

Otra diferencia entre el SNC y el SNP en lo que se refiere a las relaciones entre las células de sostén y las neuronas es que las fibras amielínicas del SNC con frecuencia están desnudas, es decir que no están incluidas en prolongaciones de células gliales. Los axones amielínicos desnudos y la falta de material de lámina externa y tejido conjuntivo dentro de la sustancia del SNC ayudan a distinguirlo del SNP, tanto en los cortes histológicos para el microscopio óptico como en las muestras para microscopia electrónica de transmisión (MET).

Las células ependimarias forman el revestimiento epitelial de los ventrículos del encéfalo y del conducto central de la médula espinal

Las ***células ependimarias*** o ***ependimocitos*** forman el revestimiento epitelial simple de las cavidades ocupadas por líquido cefalorraquídeo dentro del SNC. Son células entre cúbicas y cilíndricas distribuidas en una sola

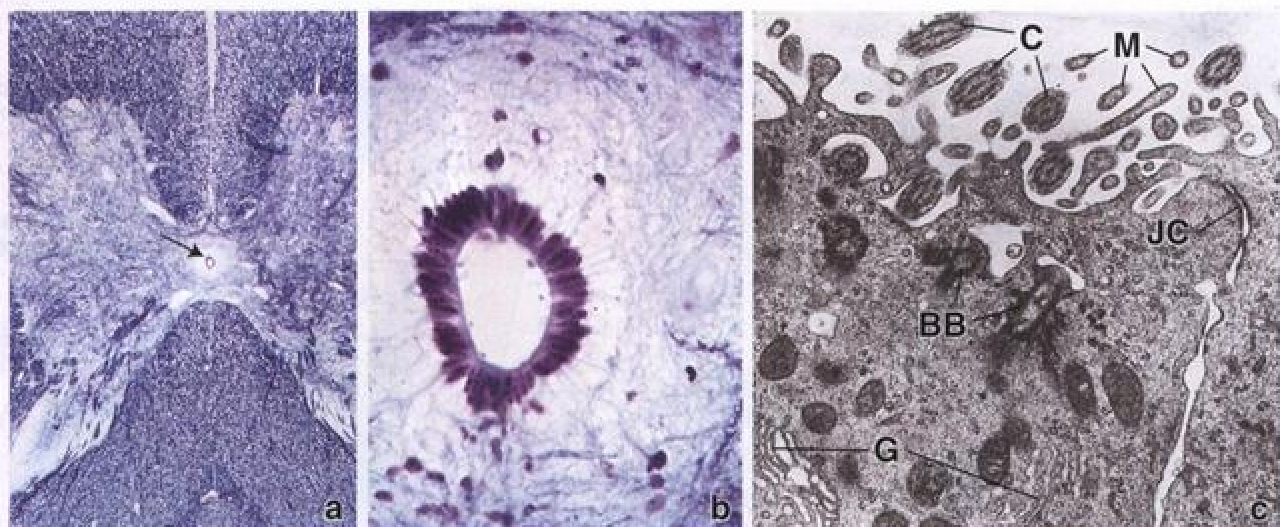


FIGURA 12.23. Revestimiento ependimario del conducto central de la médula espinal. a. Microfotografía de la región central de una médula espinal teñida con azul de toluidina. La *flecha* señala el conducto central. 20 ×. **b.** Con más aumento se ve que el conducto está revestido por células ependimarias cilíndricas dispuestas en un solo estrato. 340 ×. (Gentileza del Dr. George D. Pappas.) **c.** Microfotografía electrónica de transmisión en la que se ve parte de la región apical de dos células ependimarias cilíndricas. Están adheridas por un complejo de unión (*JC*) que mantiene aislado el espacio intercelular lateral de la luz del conducto. La superficie apical de las células ependimarias tiene tanto cilios (*C*) como microvellosidades (*M*). En el citoplasma apical también se ven cuerpos basales (*BB*) y un aparato de Golgi (*G*). 20 000 ×. (Gentileza del Dr. Paul Reier.)

capa que poseen las características morfológicas y funcionales de células transportadoras de líquidos (*fig. 12.23*). Están estrechamente unidas por complejos de unión ubicados a la altura de sus superficies apicales. A diferencia de un epitelio típico, las células ependimarias carecen de lámina basal. Con el MET se comprueba que la superficie celular basal posee repliegues abundantes que se interdigitan con las prolongaciones de astrocitos contiguos. La superficie apical de las células posee cilios y microvellosidades. Estas últimas intervienen en la absorción de líquido cefalorraquídeo.

En varios sitios del sistema ventricular encefálico este revestimiento ependimario sufre una modificación adicional para producir el líquido cefalorraquídeo por transporte y secreción de materiales derivados de asas capilares contiguas. Las células ependimarias modificadas y los capilares asociados forman en conjunto los llamados ***plexos coroideos***.

Conducción del impulso

Un potencial de acción es un proceso electroquímico desencadenado por impulsos que llegan al cono axónico después de la recepción de otros impulsos en las dendritas o el soma neuronal propiamente dicho

La forma en que un impulso nervioso es conducido a lo largo de un axón se parece mucho a la forma en que avanza una llama a lo largo de la mecha de un petardo. Este proceso electroquímico implica la generación de un ***potencial de acción***, una onda de despolarización de la membrana que comienza en el segmento inicial del cono axónico. Su membrana contiene una gran cantidad de canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje. En respuesta a un estímulo se abren los canales de Na^+ activados por voltaje en el segmento inicial de la membrana del axón, lo que causa la entrada de Na^+ en el axoplasma. Este ingreso del Na^+ invierte ("despolariza") por corto tiempo el potencial negativo de la membrana en reposo (−70 mV) y lo convierte en positivo (+30 mV). Luego de la despolarización se cierran los canales de Na^+ activados por voltaje y se abren los canales de K^+ activados del mismo modo. El K^+ sale rápidamente del axón y con ello la membrana retorna a su potencial de reposo. La despolarización de una parte de la membrana envía una corriente eléctrica a porciones vecinas de membrana no estimulada, las que todavía tienen carga negativa. Esta corriente local estimula porciones contiguas del axolema y repite la despolarización a lo largo de la membrana. Todo el proceso tarda menos que una milésima de segundo. Después de un período muy corto (refractario) la neurona puede repetir una vez más el proceso de generar un potencial de acción.

La conducción rápida del potencial de acción se debe a los nódulos de Ranvier

Los axones mielínicos conducen los impulsos con más rapidez que los axones amielínicos. Dado que los



fisiólogos dicen que el impulso nervioso "salta" de un nódulo de Ranvier a otro a lo largo del axón mielínico, el proceso ha recibido el nombre de ***conducción saltatoria*** o ***discontinua***. En los nervios mielínicos la vaina de mielina alrededor de los axones no conduce la corriente eléctrica y forma una cubierta aislante. Por ello, la inversión del voltaje *sólo* puede ocurrir a la altura de los nódulos de Ranvier, en donde el axolema carece de vaina de mielina. Allí el axolema está expuesto al líquido extracelular y tiene una gran concentración de canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje (véanse figs. 12.14 y 12.22). Por este motivo la inversión del voltaje (y en consecuencia el impulso) salta conforme la corriente fluye desde un nódulo de Ranvier hasta el siguiente. La velocidad de la conducción saltatoria no se relaciona sólo con el espesor de la mielina sino también con el diámetro del axón. La conducción es más rápida a lo largo de los axones con un diámetro mayor.

En los axones amielínicos los canales de Na^+ y K^+ se distribuyen de manera uniforme a lo largo de toda la fibra. El impulso nervioso es conducido con más lentitud y se desplaza como una onda continua de inversión del voltaje a lo largo del axón.

■ ORIGEN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO

Las neuronas del SNC derivan de células neuroectodérmicas del tubo neural

Las neuronas en desarrollo que han migrado hasta sus ubicaciones predestinadas en el tubo neural y se han diferenciado en neuronas maduras dejan de dividirse. Los astrocitos y los oligodendrocitos también derivan de células del tubo neural pero los estudios con timidina tritiada indican que estas células neurógligas sufren un recambio lento. Como ya se mencionó, el encéfalo de los mamíferos adultos conserva una pequeña cantidad de células madre nerviosas que son capaces de migrar hacia un sitio de lesión y diferenciarse en neuronas totalmente funcionales. Según se comentó en párrafos anteriores, los microgliocitos derivan de células precursoras monocíticas de la médula ósea (CFU-GM) junto con otros macrófagos del organismo. Todavía no se sabe si son capaces de dividirse después de haber alcanzado el SNC. Como las únicas células gliales de origen mesenquimático, los microgliocitos poseen filamentos intermedios de vimentina que pueden ser de utilidad para identificar estas células cuando se usan métodos inmunocitoquímicos.

Las células ependimarias derivan de la proliferación de células neuroepiteliales que tapizan la superficie interna (en contacto con la luz) del tubo neural en desarrollo.

Las neuronas ganglionares del SNP derivan de las crestas neurales

El desarrollo de las células ganglionares del SNP comprende la proliferación y la migración de células precursoras de la cresta neural hacia sus sitios ganglionares futuros, en donde sufren proliferación adicional. Allí las células desarrollan prolongaciones que alcanzan sus dianas distantes (p. ej., tejido glandular o células musculares lisas) y sus territorios sensitivos. Al principio se producen más células que las necesarias. Las que no establecen contacto funcional con un tejido diana sufren apoptosis.

Las células de Schwann también derivan originalmente de la cresta neural pero sufren mitosis a lo largo del nervio en crecimiento. La mayoría de las células de Schwann se forman por mitosis de células de Schwann progenitoras en los nervios periféricos y no por migración celular desde la cresta neural.

■ ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Nervios periféricos

Un nervio periférico es un haz de fibras nerviosas que el tejido conjuntivo mantiene unidas

Los nervios del SNP están formados por muchas fibras nerviosas que transmiten información sensitiva y motora (efectora) entre los tejidos y los órganos del cuerpo y el encéfalo y la médula espinal. Lamentablemente, el término ***fibra nerviosa*** se utiliza de diferentes maneras que pueden generar confusión. Este término puede referirse al axón con todas sus cubiertas (mielina y célula de Schwann), como se ha usado hasta aquí, o puede hacer alusión al axón solo. También se lo utiliza para designar cualquier prolongación de una neurona, sea dendrita o axón, en especial cuando no hay información suficiente para identificar la prolongación como una u otro.

Los somas neuronales cuyas prolongaciones forman los nervios periféricos pueden estar dentro del SNC o fuera de él en ***ganglios periféricos***. Los ganglios contienen cúmulos de somas neuronales y las fibras nerviosas entrantes o salientes (véase fig. 12.17). Los somas que se encuentran en los ganglios raquídeos así como en los ganglios de los nervios craneanos pertenecen a neuronas sensitivas (***aferentes somáticas*** y ***viscerales***) cuya distribución está restringida en sitios específicos (*cuadro 12.1* y fig. 12.3). Los somas que se hallan en los ganglios paravertebrales, prevertebrales y terminales pertenecen a neuronas "motoras" postsinápticas (***eferentes viscerales***) del SNA (véanse cuadro 12.1 y fig. 12.17).

Para comprender el SNP también es necesario describir algunas partes del SNC.

Los somas de las neuronas motoras del SNP están en el SNC

Los somas de las neuronas motoras que inervan el músculo esquelético (*eferentes somáticas*) están ubicados en el cerebro, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Los axones abandonan el SNC y transcurren en los nervios periféricos hacia los músculos esqueléticos que inervan. Una ***sola neurona*** transmite impulsos desde el SNC hacia el órgano efector.

En el SNA una cadena de ***dos neuronas*** conecta el SNC con el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas (*eferentes viscerales*). Los somas de las ***neuronas presinápticas***, o ***preganglionares***, del SNA están situados en partes específicas del SNC. Sus axones abandonan el SNC y transcurren en nervios periféricos para establecer sinapsis con las ***neuronas postsinápticas***, o ***posganglionares***, en los ganglios periféricos (véase el cuadro 12.1).

Los somas de las neuronas sensitivas están situados en ganglios que se hallan fuera del SNC pero cerca de él

En el sistema sensitivo (tanto el componente ***aferente somático*** como el ***aferente visceral***) una sola neurona conecta el receptor, a través de un ganglio sensitivo, con la médula espinal o el tronco del encéfalo. Los ganglios sensitivos están ubicados en las raíces dorsales de los nervios raquídeos y en asociación con los nervios craneanos V, VII, VIII, IX y X (véase el cuadro 12.1).

Componentes de tejido conjuntivo de un nervio periférico

La mayor parte de un nervio periférico consiste en las fibras nerviosas y sus células de sostén (lemocitos o células de Schwann). Las fibras nerviosas individuales y sus células de Schwann asociadas se mantienen juntas por la acción de un tejido conjuntivo organizado en tres componentes bien definidos, cada uno con características morfológicas y funcionales específicas (*fig. 12.24*; véase también fig. 12.3). Estos componentes son los siguientes:

- *Endoneuro*, que comprende el tejido conjuntivo laxo que rodea cada fibra nerviosa individual.
- *Perineuro*, que comprende el tejido conjuntivo especializado que rodea cada fascículo de fibras nerviosas.
- *Epineuro*, que comprende el tejido conjuntivo denso no modelado que rodea todo un nervio periférico y llena los espacios entre los fascículos nerviosos.

El endoneuro es el tejido conjuntivo laxo asociado con las fibras nerviosas individuales

El endoneuro no es conspicuo en los preparados de rutina para la microscopia óptica pero las técnicas especiales para tejido conjuntivo permiten su detección. En la microscopia electrónica las fibrillas colágenas que componen el endoneuro se identifican con facilidad (véanse figs. 12.12 y 12.13). Estas fibrillas transcurren

CUADRO 12.1 Ganglios periféricos[a]

Ganglios que contienen somas de neuronas sensitivas; no son estaciones sinápticas
- Ganglios raquídeos
- Ganglios sensitivos de los nervios craneanos
    - Ganglio trigeminal (semilunar, de Gasser) del par craneano V (n. trigémino)
    - Ganglio geniculado del par craneano VII (n. facial)
    - Ganglio espiral o de Corti (contiene neuronas bipolares) de la división coclear del par craneano VIII (n. auditivo o vestibulococlear)
    - Ganglio vestibular o de Scarpa (contiene neuronas bipolares) de la división vestibular del par craneano VIII
    - Ganglios superior e inferior del par craneano IX (n. glosofaríngeo)
    - Ganglios superior e inferior del par craneano X (n. neumogástrico)

Ganglios que contienen somas de neuronas (postsinápticas) autónomas; son estaciones sinápticas
- Ganglios simpáticos
    - Cadena ganglionar simpática o tronco simpático paravertebral (el ganglio más craneal es el ganglio cervical superior)
    - Ganglios prevertebrales (contiguos a los orígenes de las ramas mayores de la aorta abdominal): celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior y aorticorrenal
    - Médula suprarrenal, que puede ser considerada como un ganglio simpático modificado (cada una de las células secretoras medulares, lo mismo que las células ganglionares reconocibles, está inervada por fibras nerviosas simpáticas presinápticas colinérgicas)
- Ganglios parasimpáticos
    - Ganglios cefálicos
        - Ganglio ciliar asociado con el par craneano III (n. oculomotor)
        - Ganglio submaxilar asociado con el par craneano VII (n. facial)
        - Ganglio pterigopalatino (esfenopalatino) asociado con el par craneano VII
        - Ganglio ótico asociado con el par cranenano IX (n. glosofaríngeo)
    - Ganglios terminales (cerca de la pared de las vísceras o dentro de ella): ganglios de los plexos submucoso (de Meissner) y mientérico (de Auerbach) en el tubo digestivo (estos son también ganglios de la división entérica del SNA) y células ganglionares aisladas en diversos órganos

[a] Nota práctica: los somas de las neuronas que aparecen en cortes histológicos de lengua, páncreas, vejiga y corazón son siempre ganglios terminales o "células ganglionares" del sistema nervioso parasimpático.



FIGURA 12.24. Microfotografía electrónica de un nervio periférico y del perineuro que rodea los fascículos nerviosos. a. Microfotografía electrónica de varias fibras nerviosas amielínicas y de una sola fibra mielínica (*MF*). A la izquierda de la fotografía se ve el perineuro (*P*), que está compuesto por varias capas de células. Prolongaciones de células perineurales (*puntas de flecha*) también se extienden hacia el interior del nervio para rodear un grupo de axones (*A*) junto con sus células de Schwann y un vaso sanguíneo (*BV*) de pequeño calibre. Este grupo axónico corresponde a la raicilla de una rama nerviosa pequeña que se une al fascículo más grande o lo abandona. 10 000 ×. La región delimitada por la pequeña *circunferencia* negra que incluye el endotelio del vaso y el citoplasma perineural contiguo se muestra con más aumento en el **detalle.** Obsérvense las láminas (externas) basales del endotelio vascular y de la célula perineural (*flechas*). También se ve la unión entre las células endoteliales del vaso sanguíneo (*puntas de flecha*). 46 000 ×. **b.** Microfotografía electrónica del perineuro de un nervio. Pueden verse cuatro capas celulares perineurales. Cada capa tiene en sus dos superficies una lámina (externa) basal (*BL*). Otros componentes morfológicos de la célula perineural son su contenido abundante de microfilamentos de actina (*MF*), vesículas pinocíticas (*flechas*) y densidades citoplasmáticas (*CD*). Todas estas son características de las células musculares lisas. En la capa de células perineurales más interna (*a la derecha*) se ven uniones estrechas (*asteriscos*) en donde una célula se superpone a otra para formar la vaina. En el citoplasma celular también aparecen mitocondrias (*M*), retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y ribosomas libres (*R*). 27 000 ×.

paralelas a las fibras nerviosas y también las rodean, con lo que las unen funcionalmente en un fascículo o haz. Como los fibroblastos son relativamente escasos en los intersticios entre las fibras nerviosas, es probable que la mayoría de las fibrillas colágenas sean secretadas por las células de Schwann. Los estudios de cultivos de tejidos sustentan esta conclusión porque en cultivos puros de células de Schwann y neuronas de ganglios raquídeos se ha comprobado la formación de fibrillas colágenas. Aparte de los fibroblastos ocasionales, la única otra célula del tejido conjuntivo que aparece normalmente en el endoneuro es el mastocito. En general la mayor parte de los núcleos (90%) que se ven en los cortes transversales de los nervios periféricos pertenece a células de Schwann; el 10% restante se distribuye equitativamente entre los fibroblastos ocasionales y otras células, como las endoteliales de los capilares y los mastocitos.

El perineuro es el tejido conjuntivo especializado que rodea un fascículo nervioso

Alrededor del fascículo nervioso hay una vaina de células conjuntivas singulares que constituyen el ***perineuro***. El perineuro actúa como una barrera de difusión activa desde el punto de vista metabólico que contribuye a la formación de una ***barrera hematoneural***. Esta barrera mantiene el medio iónico de las fibras nerviosas envainadas. De un modo similar a lo que ocurre con las células endoteliales de los capilares encefálicos que forman la barrera hematoencefálica, las células perineurales poseen receptores, transportadores y enzimas que mantienen el transporte activo de sustancias a través de su citoplasma. El perineuro puede tener un espesor de una sola capa o de más de una, según el diámetro del nervio. Las células que componen esta cubierta son aplanadas (escamosas) y cada capa tiene una lámina (basal) externa en ambas superficies (fig. 12.24b y lámina 24, fig. 2, p. 389). Las células son contráctiles y contienen una cantidad apreciable de filamentos de actina, una característica de las células musculares lisas y de otras células contráctiles. Además, cuando hay dos capas de células perineurales o más (en los nervios más grandes puede haber hasta cinco o seis capas), entre las capas celulares se hallan fibrillas colágenas pero no fibroblastos. Entre las células ubicadas en la misma capa del perineuro hay uniones estrechas, que constituyen el fundamento de la barrera hematoneural. En efecto, la organización de estas células como barrera –la presencia de uniones estrechas y de material de lámina (externa) basal– las torna semejantes a células de tipo epitelial. Por otro lado, su índole contráctil y su capacidad manifiesta depara producir fibrillas colágenas también las torna semejantes a células musculares lisas y a fibroblastos. La cantidad limitada de tipos celulares conjuntivos en el endoneuro sin duda refleja la función protectora que cumple el perineuro. En los compartimientos endoneural y perineural no se ven las células típicas del sistema inmunitario (p. ej., linfocitos, plasmocitos). Esta falta de células de la inmunidad (con excepción del mastocito) es consecuencia de la barrera protectora creada por las células perineurales. En el compartimiento nervioso es típico que sólo haya fibroblastos y mastocitos ocasionales.

El epineuro es el tejido conjuntivo denso no modelado que rodea y une los fascículos nerviosos para formar el nervio completo

El epineuro forma el tejido más externo del nervio periférico. Es un tejido conjuntivo denso típico que rodea los fascículos formados por el perineuro (lámina 24, fig. 3, p. 389). En los nervios más grandes con frecuencia hay tejido adiposo asociado con el epineuro.

Los vasos sanguíneos que irrigan los nervios transcurren en el epineuro y sus ramas penetran en el nervio y discurren por el perineuro. El endoneuro está poco vascularizado; el intercambio metabólico de sustratos y desechos en este tejido depende de la difusión desde los vasos sanguíneos y hacia ellos a través de la vaina perineural (véase fig. 12.24).

Organización de la médula espinal

La médula espinal es una estructura cilíndrica aplanada en continuidad directa con el encéfalo. Se divide en 31 segmentos (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo) y en conexión con cada uno de estos segmentos hay un par de nervios raquídeos. Cada nervio raquídeo está unido a su segmento correspondiente de la médula por varias raicillas agrupadas que según su ubicación reciben el nombre de raíces dorsales (posteriores) o raíces ventrales (anteriores) (*fig. 12.25*; véase también fig. 12.3).

En un corte transversal la médula espinal exhibe una porción interna con la forma de una H o de una mariposa de color pardo grisáceo, la ***sustancia gris*** que rodea el conducto central, y una porción periférica blanquecina, la ***sustancia blanca*** (lámina 27, fig. 1, p. 395). La sustancia blanca (véase fig. 12.3) sólo contiene axones mielínicos y amielínicos que transcurren de uno a otro segmento de la médula o el encéfalo. Los fas-

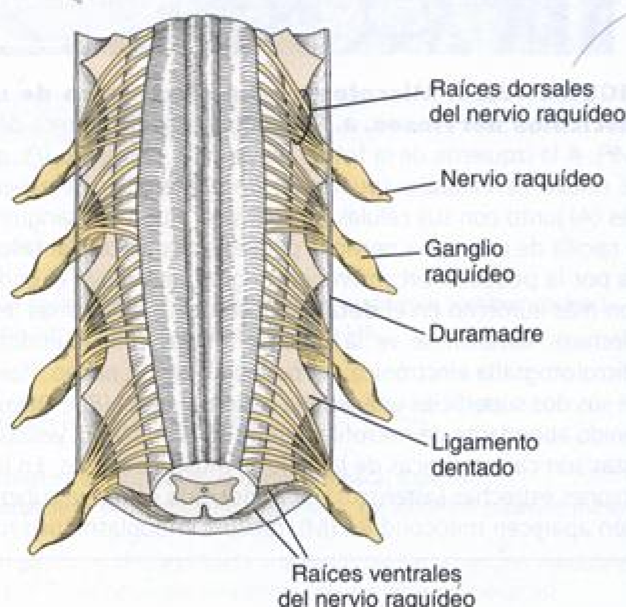


FIGURA 12.25. Vista posterior de una médula espinal expuesta. Obsérvese que cada nervio raquídeo está conectado con la médula por una serie de raíces ventrales (anteriores) y dorsales (posteriores). También se ven la duramadre (la cubierta meníngea más externa) y los ligamentos dentados de la piamadre (delicadas láminas de tejido conjuntivo que contribuyen a la fijación medular). (Reproducida con autorización de Barr ML, Kiernan JA. The Human Nervous System. New York: Harper & Row, 1983.)

cículos axónicos relacionados desde el punto de vista funcional que están en la sustancia blanca se denominan *haces*.

La sustancia gris contiene los somas neuronales y las dendritas, junto con axones y células neuróglicas (lámina 27, fig. 2, p. 395). Los grupos de somas neuronales en la sustancia gris que están relacionados funcionalmente reciben el nombre de *núcleos*. En este contexto el término *núcleo* significa un cúmulo o conjunto de somas neuronales más fibras y neuroglia. Los núcleos del SNC son los equivalentes morfológicos y funcionales de los ganglios del SNP. Las sinapsis sólo ocurren en la sustancia gris.

Los somas de las neuronas motoras que inervan el músculo estriado están situados en las astas ventrales (anteriores) de la sustancia gris medular

Las *neuronas del asta ventral* o *anterior*, también llamadas *motoneuronas inferiores*, son grandes células basófilas que se reconocen con facilidad en los preparados histológicos de rutina (*fig. 12.26* y lámina 27, fig. 2, p. 395). Dado que la motoneurona conduce los impulsos hacia afuera del SNC, se llama *neurona eferente*.

El axón de una neurona motora abandona la médula espinal, atraviesa la raíz ventral (anterior), se convierte en un componente del nervio raquídeo de ese segmento y, como tal, se dirige hacia el músculo. El axón es mielínico excepto en su origen y terminación. Cerca de la célula muscular el axón se divide en muchas ramas terminales que forman las sinapsis neuromusculares con el músculo.

Los somas de las neuronas sensitivas están ubicados en los ganglios que hay en las raíces dorsales (posteriores) de los nervios raquídeos

Las neuronas sensitivas de los ganglios raquídeos son seudounipolares (lámina 23, figs. 3 y 4, p. 387). Tienen una sola prolongación que se bifurca en un segmento centrípeto que lleva información desde la periferia hacia el soma neuronal y un segmento centrífugo que lleva información desde el soma neuronal hacia la sustancia gris de la médula espinal. Dado que la neurona sensitiva conduce los impulsos hacia el SNC, recibe el nombre de *neurona aferente*. Los impulsos se generan en las arborizaciones receptoras terminales del segmento centrípeto periférico.

Receptores aferentes (sensitivos)

Los receptores aferentes son estructuras especializadas ubicadas en los extremos distales de las prolongaciones periféricas de las neuronas sensitivas

Aunque los *receptores* pueden tener muchas estructuras diferentes, todos tienen una característica básica en común: pueden iniciar un impulso nervioso en respuesta a un estímulo. Los receptores se clasifican en:

- *Exteroceptores*, que reaccionan ante estímulos del medio externo, por ejemplo, térmicos, táctiles, olfatorios, auditivos o visuales.
- *Intraceptores*, que reaccionan ante estímulos provenientes del interior del cuerpo, por ejemplo, el grado de llenado o distensión del tubo digestivo, la vejiga y los vasos sanguíneos.
- *Propioceptores*, que también reaccionan ante estímulos internos y perciben la posición corporal y el tono y el movimiento de los músculos.

El receptor más simple consiste en un axón desnudo y se llama *terminación (libre) no encapsulada*.

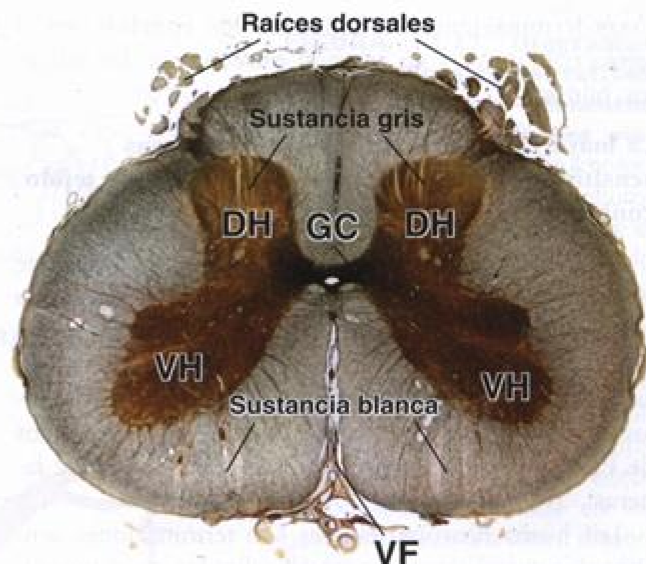


FIGURA 12.26. Corte transversal de la médula espinal humana. La microfotografía muestra un corte transversal de la médula espinal por un nivel lumbar bajo (probablemente L4-L5) que ha sido sometido a la técnica de impregnación argéntica de Bielschowsky. La médula espinal está organizada en una parte externa (la sustancia blanca) y una parte interna (la sustancia gris, que contiene los somas neuronales y las fibras nerviosas asociadas). La sustancia gris de la médula espinal adopta una configuración en mariposa en los cortes transversales. Las prominencias anteriores y posteriores se denominan astas ventrales o anteriores (*VH*) y astas dorsales o posteriores (*DH*), respectivamente. Las astas derechas están conectadas con las izquierdas por la comisura gris (*GC*). La sustancia blanca contiene fibras nerviosas que se reúnen en haces ascendentes y descendentes. La superficie externa de la médula espinal está cubierta por la piamadre. En este corte se ven vasos sanguíneos de la piamadre, el surco medio ventral o anterior (*VF*) y algunas raíces dorsales (posteriores) de nervios raquídeos. 5 ×.

Estas terminaciones se hallan en los epitelios, en el tejido conjuntivo y en relación estrecha con los folículos pilosos.

La mayoría de las terminaciones nerviosas sensitivas adquieren una vaina o cápsula de tejido conjuntivo de complejidad variable

Las terminaciones nerviosas sensitivas con vainas de tejido conjuntivo reciben el nombre de ***terminaciones encapsuladas***. Muchas terminaciones encapsuladas son mecanorreceptores ubicados en la piel y en las cápsulas articulares (bulbos terminales de Krause, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y corpúsculos de Pacini) y se comentan en el capítulo 15, Piel y faneras.

Los husos neuromusculares son terminaciones sensitivas encapsuladas que están localizadas en el músculo esquelético; se comentan en el capítulo 11, Tejido muscular. Los órganos tendinosos de Golgi, que tienen un parentesco funcional con los anteriores, son receptores encapsulados de tensión que se hallan en las uniones musculotendinosas.

Sistema nervioso autónomo

Aunque el SNA se presentó antes en este capítulo, aquí conviene describir algunas de las características sobresalientes de su organización y distribución. El SNA se clasifica en tres divisiones:

- *División simpática*
- *División parasimpática*
- *División entérica*

El SNA es la parte del SNP que envía impulsos hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y el epitelio glandular. Estos efectores son las unidades funcionales de los órganos que responden a la regulación ejercida por el tejido nervioso. A veces se utiliza el término visceral para hacer referencia al SNA o a sus neuronas que, en consecuencia, se denominan ***neuronas eferentes viscerales***.

Las prolongaciones de las neuronas sensitivas también abandonan los órganos para transmitir impulsos hacia el SNC. Estas ***neuronas aferentes viscerales*** adoptan la misma disposición que otras neuronas sensitivas, es decir que sus somas están situados en ganglios sensitivos y poseen largos axones periféricos y centrales, como ya se describió.

La principal diferencia de organización entre el flujo eferente de impulsos hacia el músculo esquelético (efectores somáticos) y el flujo eferente hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y el epitelio glandular (efectores viscerales) es que una sola neurona transmite los impulsos desde el SNC hacia los efectores somáticos (*fig. 12.27a*) mientras los impulsos desde el SNC hasta los efectores viscerales son transmitidos por una cadena de dos neuronas (*fig. 12.27b*). Por lo tanto, hay una estación sináptica en un ganglio situado afuera del SNC, en donde una neurona presináptica entra en contacto con neuronas ***postsinápticas***. Cada neurona presináptica establece sinapsis con varias neuronas postsinápticas.

Las neuronas presinápticas de la división simpática están ubicadas en las porciones torácica y lumbar alta de la médula espinal

Las neuronas presinápticas envían axones desde la médula espinal torácica y lumbar alta hacia los ganglios prevertebrales y paravertebrales. Los ganglios prevertebrales y de la ***cadena ganglionar simpática*** (tronco simpático) paravertebral contienen los somas de las neuronas efectoras postsinápticas de la ***división simpática*** (*figs. 12.27b* y *12.28*).

Las neuronas presinápticas de la división parasimpática están situadas en el tronco del encéfalo y en la porción sacra de la médula espinal

Las neuronas parasimpáticas presinápticas envían axones desde el tronco del encéfalo (pedúnculos cerebrales, protuberancia anular y bulbo raquídeo) y los segmentos sacros de la médula espinal (S2 a S4) hacia los ganglios viscerales. Los ganglios que están dentro de la pared abdominal o en las cercanías de los órganos abdominales y pelvianos y los ganglios motores viscerales de los nervios craneanos III, VII, IX y X contienen los somas de las neuronas efectoras postsinápticas de la ***división parasimpática*** (figs. 12.27c y 12.28).

Las divisiones simpática y parasimpática del SNA con frecuencia inervan los mismos órganos. En estos casos las acciones de ambas divisiones suelen ser antagónicas. Un ejemplo obvio de esta acción antagónica es que la estimulación simpática aumenta la frecuencia de contracción del músculo cardíaco mientras que la estimulación parasimpática la reduce.

Muchas funciones del SNS son semejantes a las de la médula suprarrenal, una glándula endocrina. Esta similitud funcional se puede explicar en parte por las relaciones entre las células de la médula suprarrenal y las neuronas simpáticas postsinápticas durante el desarrollo embrionario. Ambas derivan de la cresta neural, están inervadas por neuronas simpáticas presinápticas y producen agentes con actividad fisiológica de parentesco muy cercano, EPI y NE. La diferencia radica en que las neuronas simpáticas entregan el agente directamente al efector, mientras que las células de la médula suprarrenal lo hacen de un modo indirecto a través del torrente sanguíneo. El caso de la médula suprarrenal sería una excepción a la regla de que la inervación autónoma consiste en una cadena de dos neuronas desde el SNC hacia un efector para la médula suprarrenal es sólo una neurona, salvo que la célula medular suprarrenal se considere el equivalente funcional de la segunda neurona, en efecto, una neurona secretora.



NEURONA (MOTORA) EFERENTE SOMÁTICA

Músculo esquelético

a

NEURONAS (AUTÓNOMAS) EFERENTES VISCERALES

Presináptico

Postsináptico

Ganglio paravertebral

Vaso sanguíneo

b

Glándula sudorípara

NEURONAS (AUTÓNOMAS) EFERENTES VISCERALES

Neurona presináptica

Ganglio de la cadena simpática paravertebral

Ganglio celíaco

Nervio esplácnico con axones de neuronas presinápticas

Neuronas postsinápticas

c

FIGURA 12.27. Diagramas esquemáticos comparativos de las neuronas eferentes somáticas y eferentes viscerales. a. En el sistema (motor) eferente somático una sola neurona conduce los impulsos desde el SNC hacia el efector (músculo esquelético). **b.** En el sistema eferente visceral (representado en este diagrama por la división simpática del SNA) una cadena de dos neuronas conduce los impulsos: una neurona presináptica ubicada dentro del SNC y una neurona postsináptica situada en los ganglios paravertebrales o prevertebrales. Además, cada neurona presináptica establece sinapsis con más de una neurona postsináptica. Las fibras simpáticas postsinápticas inervan el músculo liso (como el de los vasos sanguíneos) o el epitelio glandular (como el de las glándulas sudoríparas). **c.** Las neuronas del SNA que inervan los órganos abdominales lo hacen a través de los nervios esplácnicos. En este ejemplo el nervio esplácnico llega al ganglio celíaco, en donde se establece la mayoría de las sinapsis de la cadena bineuronal. Obsérvese que una neurona presináptica establece sinapsis con varias neuronas postsinápticas. (Reproducida con autorización de Reith EJ, Breidenbach B, Lorenc M. Textbook of Anatomy and Physiology. St. Louis: CV Mosby, 1978.)

La división entérica del SNA está formada por los ganglios y redes neuronales postsinápticas que inervan el tubo digestivo

La división entérica del SNA consiste en un conjunto de neuronas y sus prolongaciones dentro de las paredes del tubo digestivo. Controla la motilidad (contracciones de la pared intestinal), las secreciones exocrinas y endocrinas y el flujo sanguíneo a través del tubo digestivo; también regula los procesos inmunológicos e inflamatorios. La división entérica se considera el *"cerebro del intestino"* y puede funcionar en forma independiente del SNC. Los ganglios y las neuronas postsinápticas de la división entérica están en la lámina propia, la muscular de la mucosa, la submucosa, la muscular externa y la subserosa del tubo digestivo desde el esófago hasta el ano (*fig. 12.29*). Como la división entérica no necesita los impulsos presinápticos del nervio vago ni de las eferencias sacras, el intestino continúa sus movimientos peristálticos incluso después del corte de este nervio craneano.

Las neuronas de la división entérica no están sustentadas por células de Schwann o células satélite; en cambio, las células gliales entéricas, que se parecen a los astrocitos de la glía del SNC, son las que les proveen sostén (véase la p. 347). Las células nerviosas de la división entérica también son afectadas por las mismas alteraciones patológicas que pueden ocurrir en las neuronas del encéfalo. En las paredes del intestino grueso se han encontrado los cuerpos de Lewy asociados con la enfermedad de Parkinson (véase la correlación clíni-

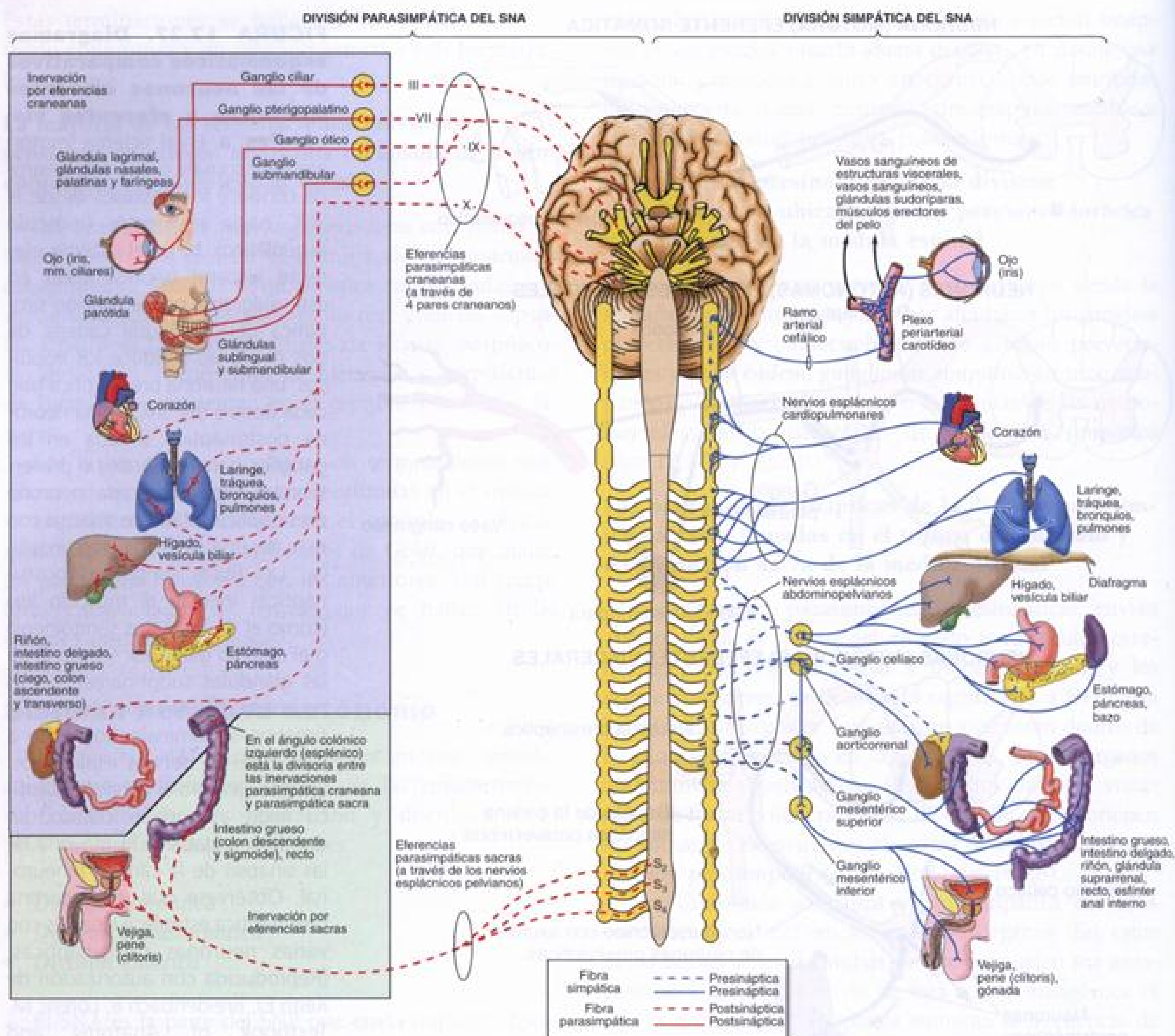


FIGURA 12.28. Diagrama esquemático de la distribución general de las neuronas simpáticas y parasimpáticas del SNA. Las eferencias simpáticas se muestran a la derecha; las parasimpáticas, a la izquierda. Las eferencias simpáticas (toracolumbares) abandonan el SNC desde los segmentos torácicos y lumbares altos (T1-L2 o L3) de la médula espinal. Estas fibras presinápticas se comunican con neuronas postsinápticas en dos sitios, los ganglios paravertebrales y prevertebrales. Los ganglios paravertebrales están vinculados entre sí para formar dos cadenas ganglionares simpáticas o troncos simpáticos (*columnas amarillas a cada lado de la médula espinal*). Los ganglios prevertebrales se asocian con las ramas principales de la aorta abdominal (*círculos amarillos*). Obsérvese la distribución de las fibras nerviosas simpáticas postsinápticas hacia las vísceras. Las eferencias parasimpáticas (craneosacras) abandonan el SNC desde la sustancia gris del tronco del encéfalo con los nervios craneanos III, VII, IX y X y desde la sustancia gris de los segmentos sacros (S2-S4) de la médula espinal y se distribuyen hacia las vísceras. Las fibras presinápticas que van en los nervios craneanos III, VII y IX se comunican con neuronas postsinápticas en diversos ganglios situados en la cabeza y el cuello (*círculos amarillos*). Las fibras presinápticas que van con el par craneano X y con los nervios esplácnicos pelvianos establecen sinapsis con neuronas postsinápticas ubicadas en la pared de las vísceras (ganglios terminales). Las vísceras, por lo tanto, tienen inervación simpática y parasimpática. Obsérvese que los impulsos son conducidos por una cadena bineuronal a todos los efectores excepto la médula suprarrenal. (Modificada de Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:48-50.)

ca del recuadro 12.1) y las placas amiloides y los ovillejos neurofibrilares asociados con la enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo puede conducir a la implementación de biopsias rectales de rutina para el diagnóstico precoz de estos trastornos, dados los inconvenientes para realizar biopsias de encéfalo.

Resumen de la distribución del sistema nervioso autónomo

En las figuras 12.27 y 12.28 se resumen en forma de diagramas los orígenes y la distribución del SNA. El estudiante debe referirse a estas figuras cuando lea las secciones descriptivas. Obsérvese que los diagramas indican tanto la inervación par (parasimpática y simpática) común al SNA como las importantes excepciones a esta característica general.

Cabeza

- Las eferencias ***presinápticas parasimpáticas*** de la cabeza abandonan el encéfalo junto con los pares craneanos, como se indica en la figura 12.28, pero las vías son bastante complejas. Los somas neuronales también pueden hallarse en estructuras que no son los ganglios cefálicos mencionados en el cuadro 12.1 y la figura 12.28, por ejemplo, en la lengua. Estas son células ganglionares que están en "ganglios terminales" del sistema parasimpático.
- Las eferencias ***presinápticas simpáticas*** de la cabeza provienen de la región torácica de la médula espinal. Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas en el ***ganglio cervical superior***; los axones abandonan el ganglio en una red nerviosa que rodea la pared de las arterias carótidas interna y externa para formar los plexos nerviosos periarteriales. El ***plexo de la carótida interna*** y el ***plexo de la carótida externa*** siguen las ramas de las arterias carótidas para alcanzar su destino.

Tórax

- Las eferencias ***presinápticas parasimpáticas*** de las vísceras torácicas van con el nervio vago (par craneano X). Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas en las paredes o en la sustancia de los órganos torácicos.
- Las eferencias ***presinápticas simpáticas*** de los órganos del tórax provienen de los segmentos torácicos superiores de la médula espinal. Las *neuronas postsinápticas simpáticas* para el corazón están, sobre todo, en los ***ganglios cervicales***; los axones de estas neuronas forman los ***nervios cardíacos***. Las *neuronas postsinápticas* para las otras vísceras torácicas están en los ganglios de la porción torácica de la cadena ganglionar simpática (tronco simpático). Los axones transcurren desde la cadena simpática hasta las vísceras del tórax como parte de pequeños ***nervios esplácnicos*** y forman los plexos pulmonar y esofágico.

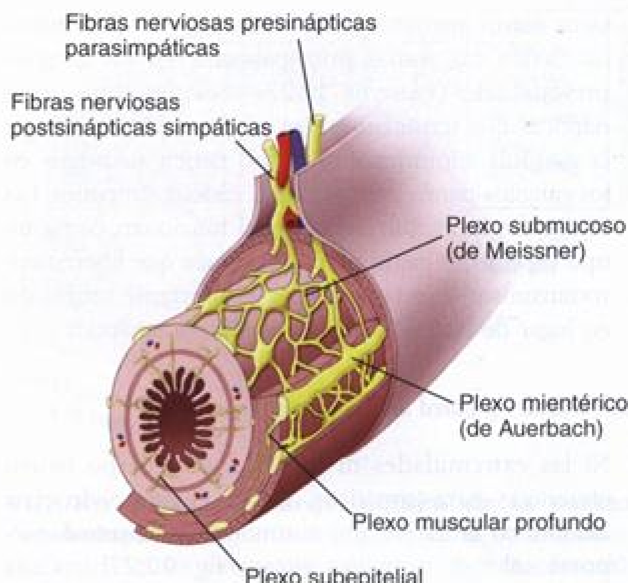


FIGURA 12.29. Sistema nervioso entérico. Este diagrama muestra la organización del sistema nervioso entérico en la pared del intestino delgado. Obsérvese la ubicación de los dos plexos nerviosos que contienen células ganglionares. El plexo más superficial, el plexo mientérico (de Auerbach), está entre dos capas musculares. A más profundidad, en la región de la submucosa, hay una red de fibras amielínicas y células ganglionares que forman el plexo submucoso (de Meissner). Fibras parasimpáticas provenientes del nervio vago se introducen por el mesenterio del intestino delgado y establecen sinapsis con las células ganglionares de ambos plexos. Fibras nerviosas simpáticas postsinápticas también contribuyen al sistema nervioso entérico.

Abdomen y pelvis

- Las eferencias ***presinápticas parasimpáticas*** de las vísceras abdominales van con el nervio vago (X) y con los nervios esplácnicos pelvianos. Las *neuronas postsinápticas* del sistema parasimpático que inervan los órganos abdominopelvianos están en ganglios terminales que, en su mayor parte, se sitúan en las paredes de los mismos órganos, como los ganglios del plexo submucoso (de Meissner) y del plexo mientérico (de Auerbach) del tubo digestivo. Estos ganglios pertenecen a la división entérica del SNA.
- Las eferencias ***presinápticas simpáticas*** de los órganos abdominopelvianos provienen de los segmentos torácicos y lumbares altos de la médula espinal. Estas fibras llegan hasta los ganglios prevertebrales a través de los nervios esplácnicos abdominopelvianos que consisten en los nervios esplácnicos lumbares y torá-

cicos mayor, menor e inferior. Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas principalmente en los ganglios prevertebrales (véase fig. 12.27c). Sólo las fibras presinápticas que terminan en las células de la médula de la glándula suprarrenal (adrenal) tienen su origen en los ganglios paravertebrales de la cadena simpática. Las células de la médula suprarrenal funcionan como un tipo especial de neurona postsináptica que libera neurotransmisor directamente hacia el torrente sanguíneo en lugar de hacerlo hacia la hendidura sináptica.

Extremidades y pared del cuerpo

- Ni las extremidades ni la pared del cuerpo tienen eferencias parasimpáticas. Desde el punto de vista anatómico la inervación autónoma de la pared corporal sólo es simpática (véase fig. 12.27b). Cada nervio raquídeo contiene fibras simpáticas postsinápticas, o sea eferentes viscerales amielínicos, de neuronas cuyos somas están en los ganglios paravertebrales de la cadena ganglionar simpática (tronco simpático). Para las glándulas sudoríparas el neurotransmisor liberado por las neuronas "simpáticas" es ACh en lugar de la habitual NE.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En el encéfalo la sustancia gris forma una cubierta externa denominada corteza y la sustancia blanca forma una parte interna más profunda llamada centro oval

En el encéfalo la ***corteza*** de sustancia gris contiene somas neuronales, axones, dendritas y células de la neuroglia y es el sitio donde se producen las sinapsis. Además de hallarse en la corteza la sustancia gris también se encuentra en forma de islotes, llamados ***núcleos***, en la profundidad del cerebro y del cerebelo.

La sustancia blanca contiene sólo axones de neuronas más las células gliales y los vasos sanguíneos asociados. Estos axones transcurren de una parte a otra del sistema nervioso. Aunque muchos de los axones que van hacia un lugar específico o vuelven de una región determinada se agrupan en fascículos llamados ***haces***, estos haces no tienen límites definidos visibles. Para identificar de un haz en la sustancia blanca del SNC es necesario recurrir a un procedimiento especial, como por ejemplo la destrucción de los somas neuronales que proveen fibras al haz en cuestión. Las fibras dañadas pueden detectarse mediante el uso de métodos de tinción o marcación adecuados y luego seguirse en toda su longitud. No hay límites nítidos entre los haces contiguos ni siquiera en la médula espinal, donde la agrupación en haces es muy pronunciada.

Células de la sustancia gris

Los tipos de somas neuronales que hay en la sustancia gris varían de acuerdo con la parte del encéfalo o la médula espinal que se esté examinando.

Cada región funcional de la sustancia gris tiene una variedad característica de somas neuronales asociados con una red de prolongaciones axónicas, dendríticas y gliales

La red de prolongaciones axónicas, dendríticas y gliales asociadas con la sustancia gris recibe el nombre de ***neurópilo***. La organización del neurópilo no es obvia en los cortes teñidos con H-E. Para descifrar la citoarquitectura de la sustancia gris hay que utilizar métodos de tinción diferentes de la hematoxilina y eosina (lámina 25, p. 391).

Aunque los programas de histología general no suelen incluir la distribución de las neuronas en el SNC, la presentación de dos ejemplos contribuirá a una mejor apreciación de los preparados teñidos con H-E que suelen examinar los estudiantes. Estos ejemplos corresponden a una región de la corteza cerebral (*fig. 12.30*)

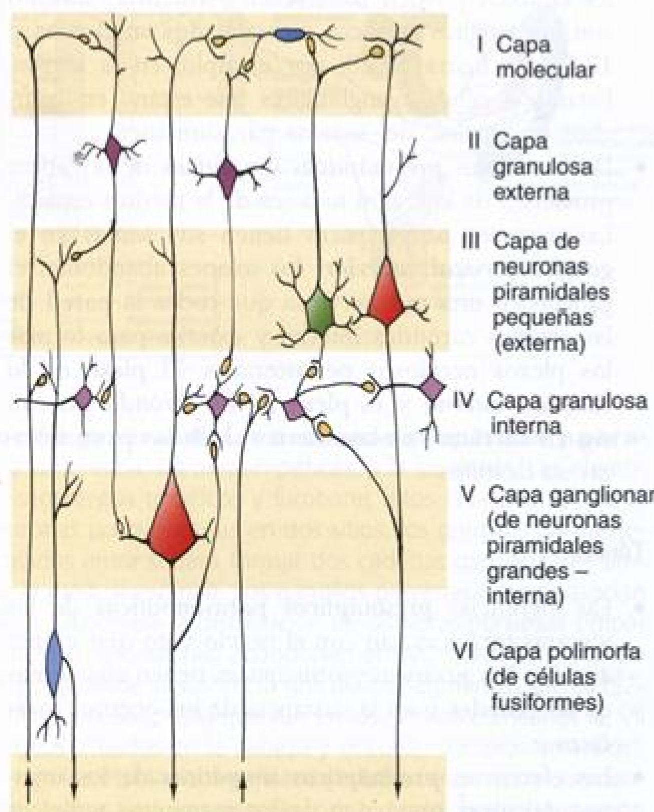


FIGURA 12.30. Células nerviosas en los circuitos intracorticales cerebrales. En este diagrama sencillo se ilustran la organización y las conexiones entre las neuronas de diferentes capas de la corteza que contribuyen a las fibras corticales aferentes (*flechas que apuntan hacia arriba*) y eferentes (*flechas que apuntan hacia abajo*). Las pequeñas interneuronas aparecen indicadas en *amarillo*.

y una región de la corteza cerebelosa (*fig. 12.31*), respectivamente.

El *tronco del encéfalo* no tiene una separación nítida en regiones de sustancia gris y sustancia blanca pero los núcleos de los nervios craneanos situados en el tronco del encéfalo aparecen como islotes rodeados por haces de sustancia blanca más o menos definidos. Estos núcleos contienen los somas de las neuronas motoras de los nervios craneanos y son los equivalentes morfológicos y funcionales de las astas ventrales de la médula espinal. En otros sitios del tronco del encéfalo, como la *formación reticular*, la separación entre sustancia blanca y sustancia gris es aun menos clara.

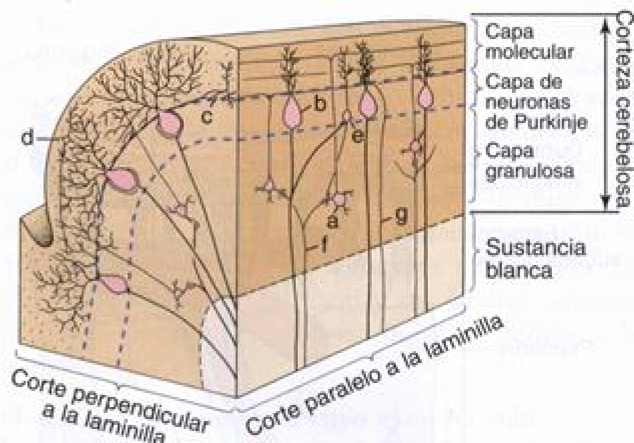


FIGURA 12.31. Citoarquitectura de la corteza cerebelosa. El diagrama muestra el corte de una laminilla, una angosta circunvolución de la corteza cerebelosa que es aplanada como una hoja. Obsérvese que la laminilla contiene sustancia gris y sustancia blanca. En este diagrama se señalan tres capas de sustancia gris bien definidas. Ellas son la capa molecular (ubicada más superficialmente), la capa de neuronas de Purkinje (en el medio) y la capa granulosa (contigua a la sustancia blanca) *a,* neurona granulosa; *b,* neurona de Purkinje; *c,* neurona en cesto; *d,* neurona estrellada; *e,* neurona de Golgi; *f,* fibra musgosa; *g,* fibra trepadora. (Basada en Barr ML, Kiernan JA. The Human Nervous System. New York: Harper & Row, 1983.)

Tejido conjuntivo del sistema nervioso central

Tres membranas secuenciales de tejido conjuntivo, las *meninges*, revisten el encéfalo y la médula espinal:

- La *duramadre* es la cubierta más externa.
- La *aracnoides* está debajo de la duramadre.
- La *piamadre* es una delicada capa que está en contacto directo con la superficie del encéfalo y de la médula espinal.

Dado que la aracnoides y la piamadre derivan de la capa simple de mesénquima que rodea el encéfalo en desarrollo, por lo general se designan en conjunto *piaracnoides*. En los adultos la piamadre representa la hoja visceral y la aracnoides la hoja parietal de la misma cubierta. Este origen común de la piaracnoides se torna obvio en la disección anatómica de las meninges del adulto, en la que se encuentra una abundancia de bandas de tejido conjuntivo (trabéculas aracnoideas) que conectan la piamadre con la aracnoides.

La duramadre es una lámina relativamente gruesa de tejido conjuntivo denso

En la cavidad craneana la gruesa cubierta de tejido conjuntivo que forma la duramadre es continua en su superficie externa con el periostio de los huesos del cráneo. Dentro de la duramadre hay espacios revestidos por endotelio (y reforzados por periostio y duramadre, respectivamente) que sirven como conductos principales para la sangre que retorna del encéfalo. Estos *senos venosos* reciben sangre de las principales venas cerebrales y la llevan a las venas yugulares internas.

Extensiones laminares de la superficie interna de la duramadre forman tabiques entre partes del encéfalo, sostienen estas partes dentro de la cavidad craneana y llevan la aracnoides hacia algunas de las regiones encefálicas más profundas. En el conducto vertebral las vértebras tienen su propio periostio y la duramadre forma un tubo separado que rodea la médula espinal (véase fig. 12.25).

La aracnoides es una delicada lámina de tejido conjuntivo adosada a la superficie interna de la duramadre

La aracnoides linda con la superficie interna de la duramadre y envía delicadas ***trabéculas aracnoideas*** hacia la piamadre en la superficie del encéfalo y la médula espinal. Las trabéculas de la aracnoides se parecen a los hilos de una telaraña y son la causa del nombre dado a esta cubierta del sistema nervioso central (gr. *arákhnee*, araña + *éidos*, forma). Las trabéculas están compuestas por hebras de tejido conjuntivo laxo con fibroblastos alargados. El espacio que cruzan estas trabéculas es el ***espacio subaracnoideo***, que contiene ***líquido cefalorraquídeo*** (fig. 12.32).

La piamadre está en contacto directo con la superficie del encéfalo y la médula espinal

La ***piamadre***, que también es una delicada cubierta de tejido conjuntivo, está en contacto directo con la superficie del encéfalo y la médula espinal y es continua con la vaina de tejido conjuntivo perivascular de los vasos sanguíneos encefálicos y medulares. Ambas superficies de la aracnoides, la superficie interna de la piamadre y las trabéculas están tapizadas por una delgada capa de epitelio plano. La piamadre y la aracnoides están fusionadas alrededor de los orificios de salida para los nervios craneanos y raquídeos en la duramadre.

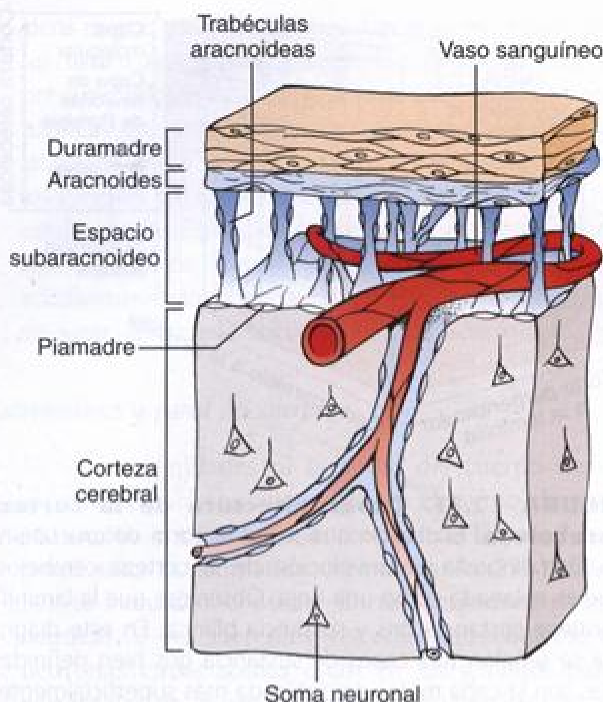


FIGURA 12.32. Diagrama esquemático de las meninges cerebrales. La capa más externa (la duramadre) está adherida al hueso subyacente de la cavidad craneana (que no aparece en la ilustración). La capa más interna (la piamadre) se adhiere a la superficie encefálica y sigue todos sus contornos. Obsérvese que la piamadre sigue las ramas de las arterias cerebrales cuando estas se introducen en la corteza cerebral. La capa intermedia (la aracnoides) es contigua pero no está unida a la duramadre y emite delicadas trabéculas que se fijan a la piamadre. Entre la aracnoides y la piamadre se halla el espacio subaracnoideo, que contiene líquido cefalorraquídeo. En este espacio también hay vasos sanguíneos más grandes (arterias cerebrales) que envían ramas hacia el tejido encefálico.

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica restringe el paso de ciertas sustancias desde la sangre hacia los tejidos del SNC

La observación hace más de 100 años de que los colorantes vitales inyectados en el torrente sanguíneo pueden penetrar y teñir casi todos los órganos excepto el encéfalo sirvió para esbozar la primera descripción de la barrera hematoencefálica. En épocas más recientes, los avances de las técnicas de microscopia y biología molecular han permitido identificar la ubicación precisa de esta singular barrera y el papel de las células endoteliales en el transporte de sustancias indispensables hacia el tejido encefálico.

La barrera hematoencefálica aparece tempranamente en el desarrollo embrionario por una interacción entre los astrocitos de la glía y las células endoteliales capilares. La barrera es creada principalmente por las intrincadas uniones estrechas (zonulae occludentes) entre las células endoteliales, que forman capilares de tipo continuo. En estudios realizados con el MET en los que se usaron trazadores opacos a los electrones se pudo comprobar que hay zonulae occludentes complejas entre las células endoteliales. Desde el punto de vista morfológico estas uniones se parecen más a las zonulae occludentes de los epitelios no planos que a las que se hallan en otras células endoteliales. Además, los estudios con el MET demuestran una asociación estrecha de los astrocitos y sus prolongaciones de extremos dilatados (pies perivasculares) con la lámina basal endotelial (*fig. 12.33*). Las zonulae occludentes eliminan brechas entre las células endoteliales e impiden la difusión simple de líquido y solutos hacia el tejido nervioso.

Ciertos indicios sugieren que la zonula occludens dependería del funcionamiento normal del astrocito. En varias encefalopatías la barrera hematoencefálica pierde eficacia. En el examen con MET de tejido encefálico obtenido de pacientes con estos trastornos se comprueba la desaparición de las zonulae occludentes así como alteraciones en la morfología de los astrocitos. Otros datos experimentales indican que los astrocitos liberan factores solubles que aumentan las propiedades de barrera y el contenido proteico de las uniones estrechas.

La presencia de unas pocas vesículas pequeñas solamente es una señal de que la pinocitosis a través de las

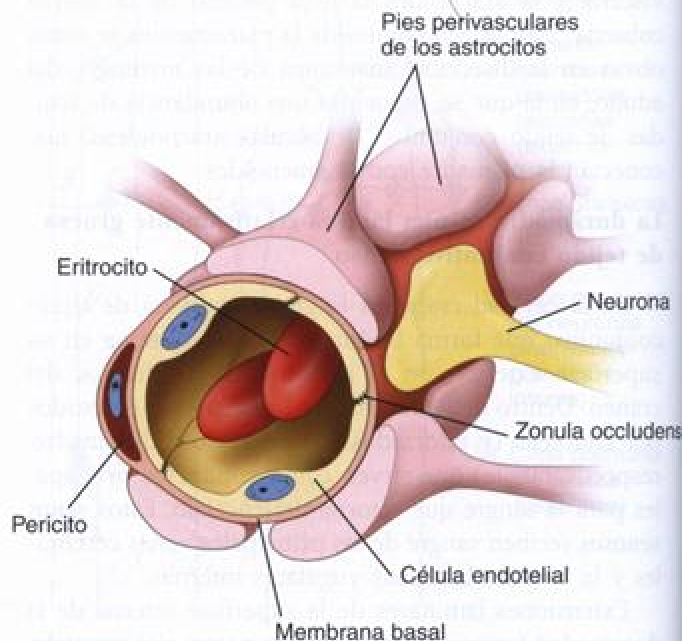


FIGURA 12.33. Dibujo esquemático de la barrera hematoencefálica. Este dibujo muestra la barrera hematoencefálica, que consiste en las células endoteliales unidas por intrincados complejos de zonulae occludentes, la membrana basal del endotelio y los pies perivasculares de los astrocitos.



células endoteliales encefálicas está muy restringida. Las sustancias que atraviesan la pared capilar son transportadas en forma activa por endocitosis mediada por receptores específicos. En consecuencia, la poca permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las macromoléculas se debe a un nivel bajo de expresión de receptores específicos en la superficie de la célula endotelial.

Las sustancias necesarias para la integridad neuronal tienen que entrar y salir de los capilares sanguíneos a través de las células endoteliales. Por lo tanto, ciertas moléculas liposolubles así como el O_2 y el CO_2 penetran en la célula endotelial con facilidad. Otras sustancias, como la glucosa (de la cual la neurona depende casi con exclusividad para la obtención de energía), los aminoácidos, los nucleósidos y las vitaminas, son transportadas en forma activa por proteínas transportadoras transmembrana específicas. Además, varias otras proteínas que pertenecen a la membrana plasmática de las células endoteliales protegen el encéfalo al rechazar fármacos, proteínas extrañas y otras moléculas destructivas e impedir que atraviesen la barrera.

Varios estudios recientes indican que los pies perivasculares de los astrocitos también desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del agua en el tejido encefálico. En donde el agua atraviesa la barrera hematoencefálica los pies perivasculares astrocíticos tienen canales acuosos (acuaporina AQP4). En estados patológicos como el edema cerebral estos canales desempeñan un papel fundamental para restablecer el equilibrio osmótico encefálico.

Sin embargo, algunas partes del SNC no están aisladas de las sustancias transportadas por la corriente sanguínea. La barrera es ineficaz o inexistente en la neurohipófisis (lóbulo posterior de la glándula pituitaria), la sustancia negra (locus niger) y el locus ceruleus. En estas regiones del encéfalo sería necesaria la verificación de las sustancias circulantes en la sangre para regular el control neurosecretor de partes del sistema nervioso y del sistema endocrino.

■ RESPUESTA DE LAS NEURONAS A LA AGRESIÓN

Degeneración

La porción de una fibra nerviosa distal a un sitio de lesión se degenera por la interrupción del transporte axónico

La degeneración de un axón en posición distal con respecto a un sitio de lesión se denomina *degeneración anterógrada* (*walleriana*). En el SNP el segmento axónico distal a la lesión adquiere una serie de estrangulaciones y se fragmenta en segmentos discontinuos a los pocos días (*fig. 12.34*, a y b). En el SNC la degradación de los segmentos axónicos aislados tarda varias semanas.

La vaina de mielina también se fragmenta y los fragmentos de mielina encierran los fragmentos axónicos. Células fagocíticas derivadas de las células de Schwann en el SNP y de la microglia en el SNC y monocitos de la sangre que migran hacia el sitio de la lesión eliminan los fragmentos de la mielina y del axón. También ocurre un poco de degeneración retrógrada, pero sólo se extiende por unos cuantos segmentos internodales. En el SNP las células de Schwann y sus láminas externas permanecen como estructuras tubulares distales a la lesión (fig. 12.34c).

El soma de una neurona cuyo axón ha sido lesionado sufre tumefacción, su núcleo se desplaza hacia la periferia y la sustancia de Nissl desaparece

La lesión del axón conduce a la desaparición de la sustancia de Nissl del soma neuronal, un fenómeno llamado ***cromatólisis***. La cromatólisis aparece 1 a 2 días después de producida la lesión y alcanza su expresión máxima alrededor de las 2 semanas (fig. 12.34b). Los cambios en el soma neuronal son proporcionales a la cantidad de axoplasma perdido por la lesión; una pérdida importante de axoplasma puede causar la muerte de la neurona. Cuando se secciona una fibra motora el músculo inervado por ella sufre atrofia (fig. 12.34c).

Antes del desarrollo de las técnicas modernas de rastreo de colorantes y radioisótopos la degeneración walleriana y la cromatólisis se utilizaban como instrumentos de investigación. Estos instrumentos permitían que los investigadores identificaran las vías y los destinos de los axones y la ubicación de los somas neuronales en nervios lesionados experimentalmente.

Cicatrización

En el SNP el tejido conjuntivo y las células de Schwann forman tejido cicatrizal en la brecha que hay entre los extremos de un nervio seccionado o aplastado. Si la cantidad de tejido cicatrizal no es demasiado grande o se puede lograr la aproximación quirúrgica de los extremos de corte es probable que el nervio seccionado se regenere.

En el SNC el tejido cicatrizal derivado de la proliferación de las células de la neuroglia parece impedir la regeneración. Por lo tanto, la investigación actual sobre regeneración en el SNC se concentra en la prevención o la inhibición de la formación de una cicatriz glial.

Regeneración

En el SNP las células de Schwann se dividen y forman bandas celulares que atraviesan la cicatriz neoformada

La división de las células de Schwann es el primer paso en la regeneración de un nervio periférico seccio-

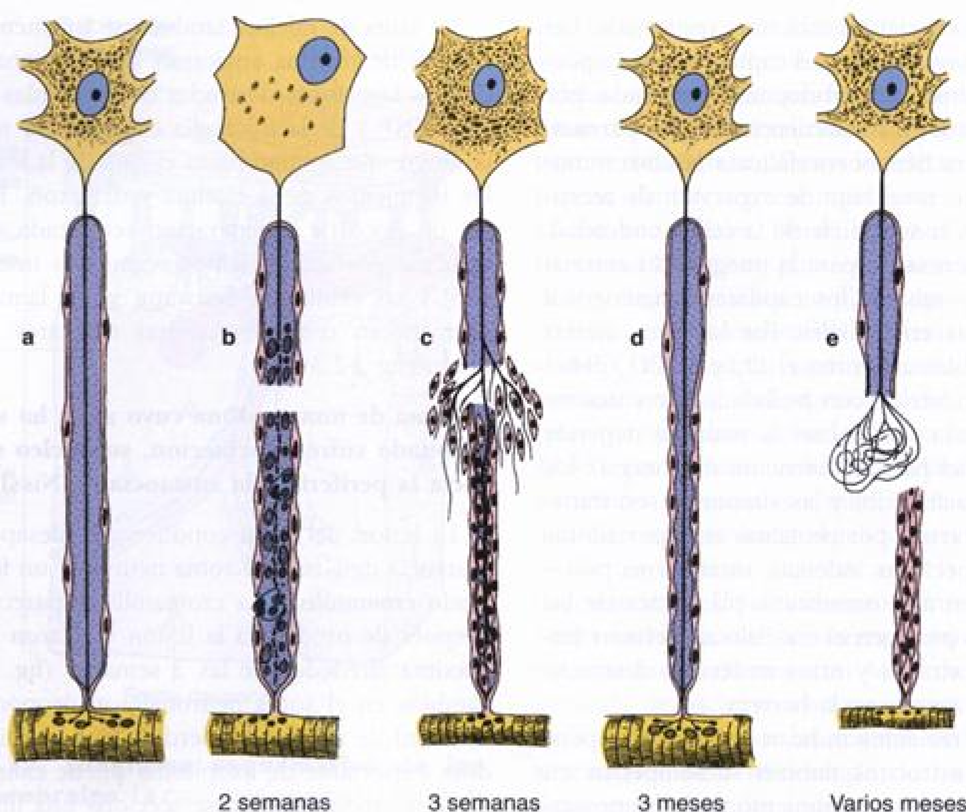


FIGURA 12.34. Respuesta de una fibra nerviosa a la lesión. a. Fibra nerviosa normal con su pericarion y la célula efectora (músculo estriado esquelético). Obsérvense la posición del núcleo de la neurona y la cantidad y la distribución de los corpúsculos de Nissl. **b.** Cuando se lesiona la fibra el núcleo neuronal se desplaza hacia la periferia y la cantidad de corpúsculos de Nissl disminuye mucho. La porción de la fibra distal con respecto a la lesión se degenera junto con su vaina de mielina. Los detritos son fagocitados por macrófagos. **c.** La fibra muscular sufre atrofia por falta de uso, que es muy pronunciada. Las células de Schwann proliferan y forman un cordón compacto que es penetrado por el axón en crecimiento. El axón crece con una velocidad de 0,5 a 3 mm/día. **d.** En este ejemplo la regeneración de la fibra nerviosa tuvo éxito. Obsérvese que la fibra muscular también se ha regenerado después de recibir estímulos nerviosos. **e.** La regeneración del nervio puede complicarse si no hay alineación de las porciones individuales de las fibras nerviosas proximales y distales a la lesión. Cuando el axón no penetra en el cordón de células de Schwann su crecimiento no es organizado, lo que produce una masa de prolongaciones axónicas enmarañadas que recibe el nombre de neurinoma traumático. (Basada en Willis RA, Willis AT. The Principles of Pathology and Bacteriology. Woburn, Massachusetts: Butterworth, 1972.)

nado o aplastado. Las células de Schwann se organizan en una serie de cilindros que sirven como guía para las prolongaciones nerviosas nuevas (neuritas o brotes) de los nervios en regeneración. Estos puentes cilíndricos proliferan a través de la cicatriz, con lo cual se mantienen los trayectos normales de los axones en crecimiento. En el segundo paso de la regeneración una gran cantidad de brotes comienza a proliferar desde el muñón proximal (fig. 12.34c). Si uno de estos brotes encuentra un cilindro, crece a través de la estructura tubular a una velocidad de alrededor de 3mm/día. Aunque muchas de las prolongaciones nerviosas nuevas se degeneran, su gran cantidad aumenta las probabilidades de restablecer las conexiones sensitivas y motoras.

Después de atravesar la cicatriz los brotes se introducen en los tubos formados por las células de Schwann sobrevivientes en el muñón distal. Entonces estos tubos guían a las neuritas hacia su destino, y además proveen el microambiente necesario para el crecimiento continuo (fig. 12.34d).

Si se restablece el contacto físico entre una neurona motora y su músculo la función suele recuperarse

Las técnicas de microcirugía que restablecen con rapidez una contigüidad estrecha entre los extremos de corte de nervios y vasos sanguíneos han convertido la reimplantación de miembros y dígitos, con el consiguiente restablecimiento de la función, en un procedimiento de uso relativamente frecuente.

Si no restablecen contacto con el puente de células de Schwann los brotes axónicos crecen en forma desordenada y el músculo permanece atrófico (fig. 12.34e).

13 Aparato cardiovascular

GENERALIDADES DEL APARATO CARDIOVASCULAR

El aparato cardiovascular está formado por un conjunto de órganos que intervienen en el transporte de la sangre y la linfa desde los tejidos y hacia ellos. Entre los componentes de estos líquidos hay células, elementos figurados, sustancias nutritivas, productos de desecho, hormonas y anticuerpos.

El aparato cardiovascular comprende el corazón, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos

Los vasos sanguíneos proveen la ruta por la cual la sangre circula desde una parte del organismo hacia otra (*fig. 13.1*). El corazón bombea la sangre a través del sistema arterial con una presión considerable; la sangre retorna al corazón a baja presión con la ayuda de la presión negativa que hay en la cavidad torácica durante la inspiración y la compresión de las venas por los músculos esqueléticos. Los vasos sanguíneos están organizados de modo que la sangre impulsada por el corazón alcance con rapidez la red vascular de luz estrecha y paredes delgadas formada por los ***capilares*** dentro o cerca de los tejidos de cada parte del cuerpo.

En los capilares ocurre un intercambio bidireccional de líquido entre la sangre y los demás tejidos. El líquido, llamado ***filtrado sanguíneo***, que lleva oxígeno y metabolitos, atraviesa la pared capilar. En los tejidos estas moléculas se intercambian por dióxido de carbono y productos de desecho. La mayor parte del líquido vuelve a la sangre por el extremo distal o venoso de los capilares sanguíneos. El resto del líquido se introduce en los capilares lin-

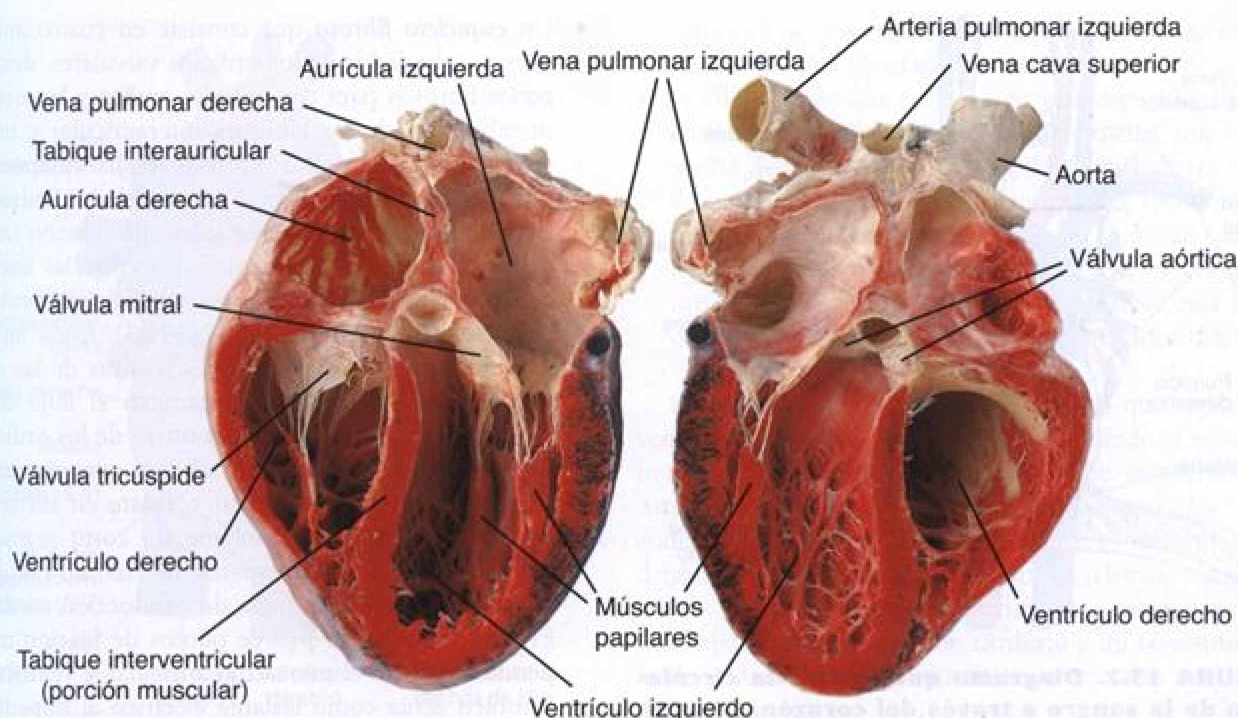


FIGURA 13.1. Fotografía del corazón humano. Esta muestra se seccionó por un plano oblicuo para ver todas las cavidades cardíacas. La parte posterior del corazón está a la izquierda; la parte anterior se ha retirado y se exhibe a la derecha. Obsérvese el espesor de las paredes ventriculares y del tabique interventricular. También se ve el tabique interauricular, que separa las aurículas.

fáticos en forma de linfa y finalmente retorna a la sangre a través de un sistema de vasos linfáticos que se comunica con el sistema de vasos sanguíneos a la altura del ángulo yugulosubclavio, es decir, donde las venas yugulares internas se unen con las venas subclavias. Normalmente muchos de los leucocitos transportados por la sangre abandonan los vasos sanguíneos para introducirse en los demás tejidos. Esto ocurre a la altura de las ***vénulas poscapilares***. Cuando en el organismo se producen alteraciones patológicas, como en la reacción inflamatoria, una gran cantidad de leucocitos emigran desde estas vénulas.

Las ***arterias*** son los vasos que llevan la sangre hasta los capilares. Las arterias más pequeñas, llamadas ***arteriolas***, están asociadas funcionalmente con redes de capilares hacia las cuales conducen la sangre. Las arteriolas regulan la cantidad de sangre que ingresa en estas redes capilares. En conjunto, las arteriolas, la red capilar asociada y las vénulas poscapilares forman una unidad funcional conocida como el ***lecho microcirculatorio*** o ***microvascular*** de ese tejido. Las ***venas***, que comienzan con la vénula poscapilar, recogen la sangre del lecho microvascular y la devuelven al corazón.

Dos circuitos distribuyen la sangre en el organismo: la circulación sistémica y la circulación pulmonar

El corazón y los vasos sanguíneos forman dos vías de circulación:

- La ***circulación pulmonar*** transporta la sangre desde el corazón hacia los pulmones y desde los pulmones hacia el corazón (*fig. 13.2*).
- La ***circulación sistémica*** transporta la sangre desde el corazón hacia los otros tejidos del organismo y desde esos tejidos hacia el corazón.

Aunque la disposición general de los vasos sanguíneos en ambas circulaciones es de arterias a capilares y luego a venas, en algunas partes de la circulación sistémica está modificada de manera que una vena o una arteriola se interpone entre dos redes capilares; estos vasos constituyen ***sistemas porta***. Los sistemas porta venosos se encuentran en los vasos que llevan sangre hacia el hígado desde el intestino (***sistema porta hepático*** [***vena porta***]) y en los vasos que irrigan la hipófisis (***sistema porta hipofisario***).

■ CORAZÓN

El corazón es una bomba muscular que mantiene el flujo unidireccional de la sangre

El corazón tiene cuatro cavidades (las aurículas derecha e izquierda y los ventrículos derecho e izquierdo) a través de las cuales es bombeada la sangre (véase fig. 13.1). A la salida de las cavidades hay válvulas que impiden el flujo sanguíneo retrógrado. Un ***tabique interauricular*** y un ***tabique interventricular*** separan los

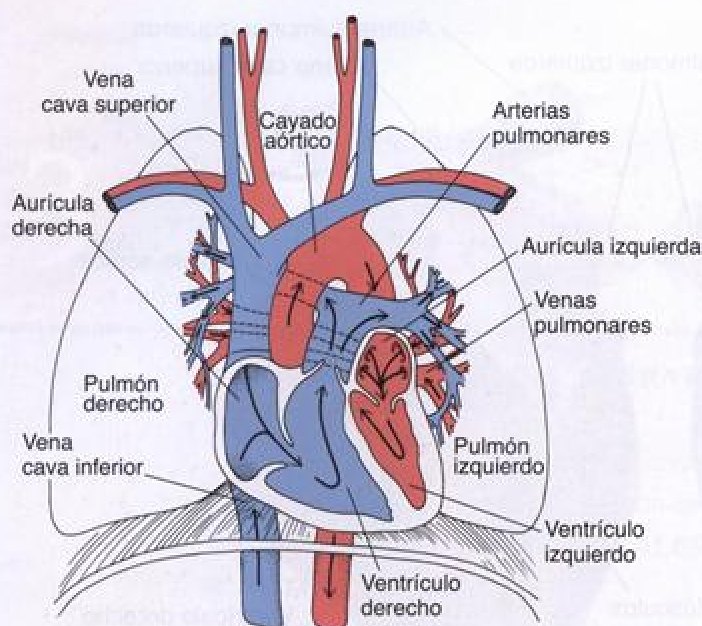


FIGURA 13.2. Diagrama que ilustra la circulación de la sangre a través del corazón. La sangre retorna de los tejidos corporales a través de las venas cava superior y cava inferior. Estas dos venas principales desembocan en la aurícula derecha. La sangre pasa luego de la aurícula al ventrículo derecho y desde allí es bombeada hacia el tronco pulmonar para que continúe circulando por las arterias pulmonares derecha e izquierda hasta los pulmones. En los pulmones la sangre se oxigena y después vuelve a la aurícula izquierda por las venas pulmonares. De la aurícula izquierda pasa al ventrículo del mismo lado y de allí es bombeada a la aorta, que la transporta hacia los demás tejidos del organismo. El trayecto desde el corazón hasta los pulmones y desde los pulmones al corazón constituye la llamada circulación pulmonar; el trayecto desde el corazón hasta el resto del organismo y desde el resto del organismo de vuelta al corazón constituye la circulación sistémica.

lados derecho e izquierdo del corazón. La ***aurícula derecha*** recibe la sangre desoxigenada que retorna del cuerpo a través de las venas cavas superior e inferior, las dos venas más grandes de todo el organismo (*fig. 13.2*). El ***ventrículo derecho*** recibe la sangre desde la aurícula derecha y la bombea hacia los pulmones para su oxigenación a través de las arterias pulmonares. La ***aurícula izquierda*** recibe la sangre oxigenada que retorna desde los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares. El ***ventrículo izquierdo*** recibe la sangre desde la aurícula izquierda y la bombea hacia la aorta para su distribución en el circuito sistémico.

Las paredes del corazón contienen:

- Una musculatura de ***músculo estriado cardíaco*** cuya contracción impulsa la sangre.
- Un ***esqueleto fibroso*** que consiste en cuatro anillos fibrosos alrededor de los orificios valvulares, dos trígonos fibrosos para conectar los anillos y la porción membranosa de los tabiques interauricular e interventricular. Los anillos fibrosos están compuestos por tejido conjuntivo denso no modelado. Rodean la base de las dos arterias que salen del corazón (aorta y tronco pulmonar) y los orificios entre las aurículas y los ventrículos (orificios auriculoventriculares [AV] derecho e izquierdo) (*fig. 13.3*). Estos anillos son el sitio de inserción para las valvas de las cuatro válvulas cardíacas que permiten el flujo de la sangre en una sola dirección a través de los orificios. La porción membranosa del tabique interventricular carece de músculo cardíaco; consiste en un tejido conjuntivo denso que contiene un corto segmento del haz auriculoventricular (haz de His) no ramificado perteneciente al sistema de conducción cardíaca. El esqueleto fibroso provee puntos de fijación independientes para el miocardio auricular y ventricular. También actúa como aislante eléctrico al impedir el libre flujo de los impulsos eléctricos entre las aurículas y los ventrículos.
- Un ***sistema de conducción de los impulsos*** para iniciar y propagar los impulsos eléctricos que causan la contracción del músculo cardíaco (*fig. 13.4*). Está

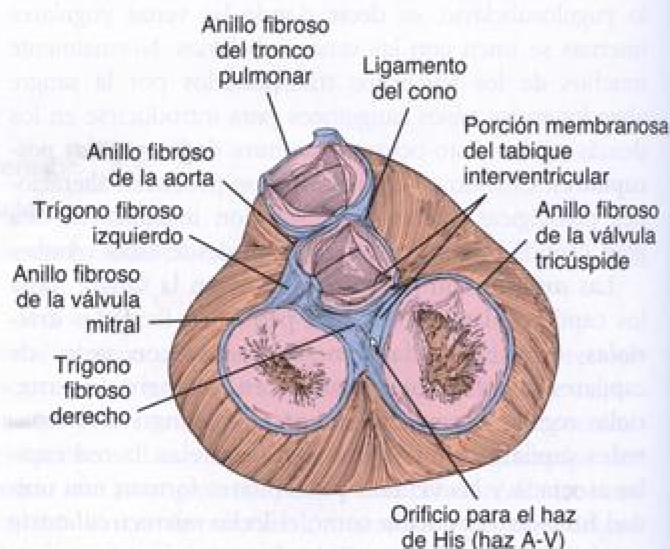


FIGURA 13.3. Esqueleto fibroso del corazón según se ve al quitar las dos aurículas. La malla fibrosa (*coloreada en azul*) sirve para la fijación del músculo cardíaco y también para la inserción de las válvulas auriculoventriculares y semilunares aórtica y pulmonar. El haz auriculoventricular (haz de His) atraviesa la porción membranosa del tabique interventricular en su trayecto desde la aurícula derecha hacia el ventrículo izquierdo.

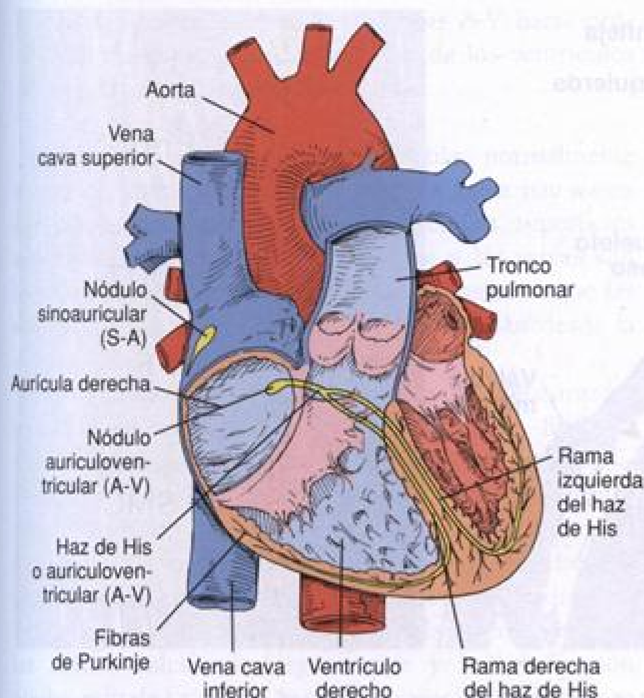


FIGURA 13.4. Cavidades cardíacas y sistema de conducción de los impulsos. El corazón se muestra seccionado en un plano frontal para dejar expuesto su interior y las partes principales del sistema de conducción cardíaca o cardionector (*coloreadas en amarillo*). Los impulsos se generan en el nódulo sinoauricular (S-A), se transmiten a través de la pared auricular hasta el nódulo auriculoventricular (A-V) y después de atravesar el haz de His (haz A-V) se distribuyen por las fibras de Purkinje.

formado por células musculares cardíacas muy especializadas que generan y conducen los impulsos eléctricos con rapidez por todo el corazón.

La pared del corazón está compuesta por tres capas: epicardio, miocardio y endocardio

La organización estructural de la pared del corazón es continua en las aurículas y los ventrículos (*fig. 13.5* y lámina 28, p. 423). La pared cardíaca está compuesta por tres capas que de afuera hacia adentro son:

- El ***epicardio***, que consiste en una capa de células mesoteliales en la superficie externa del corazón y su tejido conjuntivo subyacente. Los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan el corazón transcurren en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo que ejerce una acción amortiguadora para el órgano en la cavidad pericárdica.
- El ***miocardio***, que está formado por músculo cardíaco, el componente principal del corazón. Los detalles de la estructura histológica y la función del tejido muscular cardíaco se comentan en el capítulo 11. El miocardio de los ventrículos es sustancialmente más grueso que el de las aurículas a causa de la gran cantidad de músculo cardíaco presenta en las paredes de las dos cavidades bombeadoras.
- El ***endocardio***, que consiste en una capa interna de endotelio y tejido conjuntivo subendotelial, una capa media de tejido conjuntivo y células musculares lisas y una capa externa de tejido conjuntivo, también llamada ***capa subendocárdica***, que es continua con el tejido conjuntivo del miocardio. El sistema conductor de impulsos del corazón (véase luego) está ubicado en la capa subendocárdica del endocardio.

El ***tabique interventricular*** es la pared que separa el ventrículo derecho del ventrículo izquierdo. Contiene músculo cardíaco excepto en su porción membranosa. Ambas superficies del tabique están tapizadas por endocardio. El ***tabique interauricular*** es mucho más delgado que el anterior. Excepto en ciertas regiones focales que son de tejido fibroso, este tabique posee una capa central de músculo cardíaco y un revestimiento de endocardio en la superficie en contacto con cada cavidad auricular.

Las válvulas cardíacas son estructuras vasculares compuestas por tejido conjuntivo revestido por endocardio

Las válvulas cardíacas están fijadas al complejo esqueleto de tejido conjuntivo denso no modelado que forma los anillos fibrosos y rodea los orificios auriculoventriculares, aórtico y pulmonar. Cada válvula está compuesta por tres capas (*fig. 13.6*):

- La ***fibrosa***, que forma el centro de cada valva y contiene extensiones fibrosas del tejido conjuntivo denso no modelado de los anillos fibrosos del esqueleto cardíaco.
- La ***esponjosa***, que está formada por el tejido conjuntivo laxo ubicado en el lado auricular o vascular de cada valva. Consiste en fibras colágenas y elásticas de disposición laxa separadas por una gran cantidad de proteoglucanos. La esponjosa actúa como un amortiguador porque reduce las vibraciones asociadas con el cierre de la válvula. También confiere flexibilidad y plasticidad a las valvas. En las válvulas aórtica y pulmonar la esponjosa ubicada del lado del vaso sanguíneo se califica como ***arterial*** (en latín: *spongiosa arterialis*). Equivale al tejido conjuntivo laxo ubicado en el lado auricular de las válvulas A-V (tricúspide y mitral), que se califica como ***auricular*** (en latín: *spongiosa auricularis*).
- La ***ventricular***, que está justo al lado de la superficie ventricular de cada valva y tiene un revestimiento endotelial. Contiene tejido conjuntivo denso con muchas capas de fibras elásticas. En las válvulas A-V la capa ventricular se continúa con las ***cuerdas tendinosas***, que son finos cordones fibrosos también revestidos por endotelio. Estas cuerdas se extienden

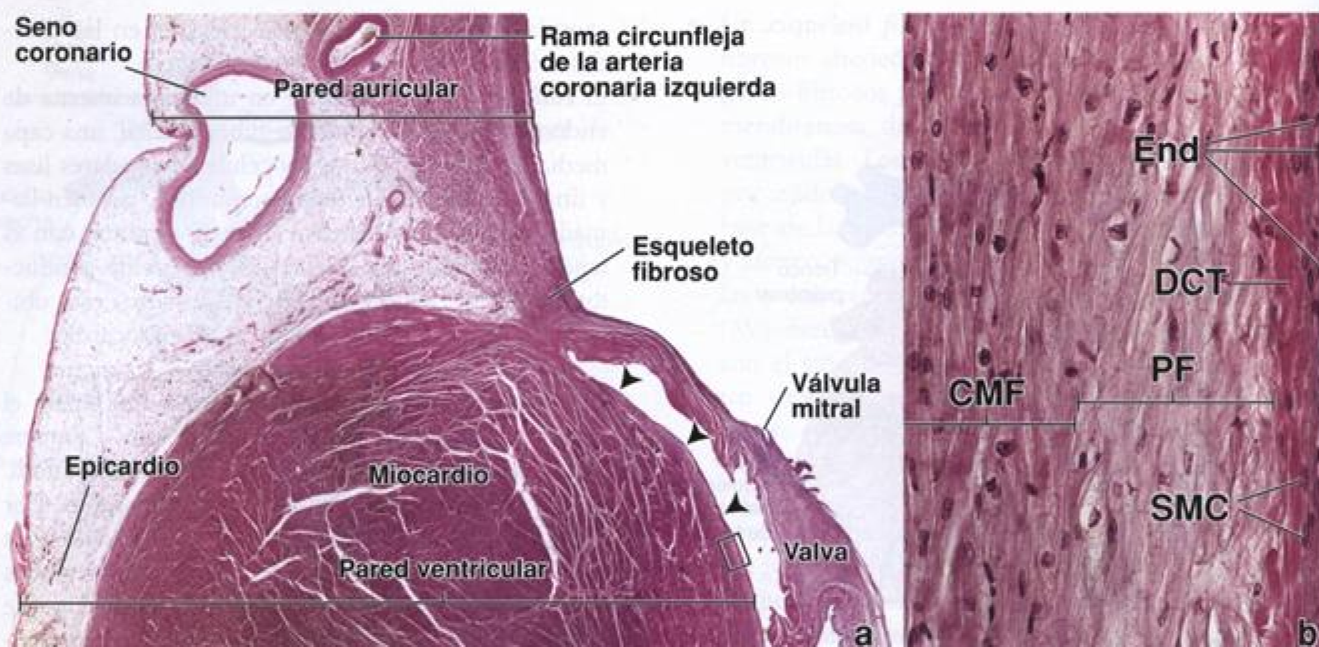


FIGURA 13.5. Microfotografía de la pared de la aurícula y el ventrículo izquierdos. a. Esta microfotografía es de un corte sagital de la pared posterior de la aurícula y el ventrículo izquierdos. El plano del corte ha atravesado el surco coronario (A-V) que aloja el seno coronario y la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda. Obsérvese que el corte ha interesado el anillo fibroso de la válvula mitral, que sirve como sitio de inserción para el músculo de la aurícula y del ventrículo izquierdos y para la valva de la mitral. La pared ventricular consta de tres capas: 1) endocardio (*puntas de flecha*), 2) miocardio y 3) epicardio. Los vasos sanguíneos visibles se hallan en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo. Las capas de la válvula mitral aparecen con más aumento en la figura 13.6. 35 ×. **b.** Este gran aumento de la región incluida en el *rectángulo* de **a** muestra las características típicas de la superficie interna del corazón. Obsérvese que el endocardio consiste en una capa interna de epitelio simple plano llamado endotelio (*End*), una capa media de tejido conjuntivo denso (*DCT*) subendotelial con células musculares lisas (*SMC*) y una capa externa subendocárdica que contiene fibras de Purkinje (*PF*). El miocardio está formado por fibras musculares cardíacas (*CMF*) y puede verse a la izquierda de la imagen. 120 ×.

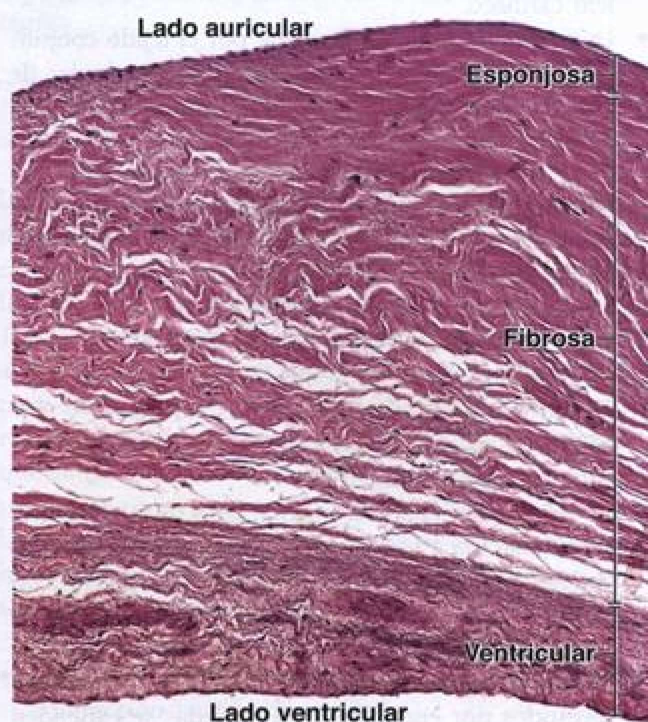


FIGURA 13.6. Microfotografía de la válvula mitral. Esta microfotografía muestra un corte a través de una de las dos valvas de la válvula mitral cerca de su inserción en el anillo fibroso. Ambas superficies de la valva están revestidas por endotelio. Obsérvese que la válvula exhibe una arquitectura estratificada. Comenzando desde el lado auricular (*parte superior de la imagen*), la primera capa que hay debajo del endotelio es la esponjosa, que no está bien desarrollada en esta parte de la valva. La segunda capa es la fibrosa, que comprende la mayor parte del tejido conjuntivo denso en el centro de la válvula. La tercera capa, la ventricular, está formada por tejido conjuntivo denso con estratos de fibras colágenas y elásticas. 125 ×.

desde el borde libre de las válvulas A-V hacia proyecciones musculares de la pared de los ventrículos llamadas ***músculos papilares***.

Las valvas o cúspides de las válvulas normalmente son avasculares. Sólo en la base de la valva hay vasos sanguíneos pequeños y músculo liso. Las superficies valvulares están expuestas a la sangre y las valvas son lo suficientemente delgadas como para permitir que las sustancias nutritivas y el oxígeno se difundan desde la sangre.

Varias enfermedades afectan las válvulas del corazón, producen su degeneración (p. ej., calcificación, fibrosis) y causan un mal funcionamiento cardíaco por insuficiencia o estenosis de los orificios valvulares. Entre estos trastornos, agrupados en forma colectiva bajo la denominación de enfermedades valvulares cardíacas o valvulopatías cardíacas, se encuentran la cardiopatía reumática, la endocarditis vegetante, la estenosis valvular aórtica calcificada degenerativa y la calcificación anular mitral. La fiebre reumática, por ejemplo, causa inflamación de las válvulas cardíacas (valvulitis). La inflamación induce la angiogénesis en la válvula y la vascularización de las capas valvulares que normalmente son avasculares. Es muy común que estas alteraciones afecten la válvula mitral (65 a 70%) y la válvula aórtica (20 a 25%). Esta inflamación puede llevar a un reemplazo progresivo del tejido elástico por masas irregulares de fibras colágenas con el consiguiente engrosamiento de la válvula. Las válvulas se tornan rígidas e inflexibles, lo que afecta su capacidad de abrirse y cerrarse.

Regulación intrínseca de la frecuencia cardíaca

La contracción del corazón está sincronizada por fibras musculares cardíacas especializadas

El músculo cardíaco puede contraerse de manera rítmica sin ningún estímulo directo del sistema nervioso. La actividad eléctrica que estimula las contracciones cardíacas rítmicas se inicia dentro del corazón mismo. Los impulsos eléctricos se generan en el ***nódulo sinoauricular (S-A)*** o ***sinusal***, un grupo de células musculares cardíacas especializadas que están situadas en la aurícula derecha en la desembocadura de la vena cava superior (véase fig. 13.4). El nódulo S-A también recibe el nombre de ***marcapaso cardíaco***. La frecuencia de este marcapaso oscila entre 60 y 100 latidos/min. El nódulo S-A inicia un impulso que se propaga por el músculo cardíaco de las aurículas y a través de los haces internodales compuestos por fibras musculares cardíacas modificadas. El impulso llega así al ***nódulo auriculoventricular (A-V)*** y desde allí es conducido a través del esqueleto fibroso hacia los ventrículos por el ***haz auriculoventricular (A-V) de His***. El haz de His se divide en una ***rama derecha*** más fina y una ***rama izquierda*** más ancha y aplanada. Ambas ramas continúan dividiéndose en ***ramificaciones subendoteliales*** formadas por las llamadas ***fibras de Purkinje***.

El haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje están compuestos por células musculares cardíacas modificadas que se han especializado en la conducción de impulsos (*fig. 13.7* y lámina 28, fig. 1, p. 423). Los nódulos y el haz de His y sus ramas contienen células musculares cardíacas modificadas de un tamaño menor que las normales. En cambio, las fibras de Purkinje son fibras musculares cardíacas modificadas más grandes que las normales. Los componentes del sistema de conducción transmiten los impulsos a una velocidad unas 4 veces mayor que las fibras musculares cardíacas comunes y son los únicos que pueden propagar los impulsos a través del esqueleto fibroso. El sistema cardionector también coordina la contracción de las aurículas y los ventrículos. La contracción comienza en las aurículas y hace que la sangre pase a los ventrículos. Una onda contráctil iniciada en la punta de los ventrículos empuja la sangre hacia la aorta y el tronco de la pulmonar.

Regulación sistémica de la función cardíaca

Como ya se mencionó, el corazón late independientemente de cualquier estimulación nerviosa. Este ritmo cardíaco espontáneo puede ser alterado por impulsos nerviosos tanto de la división simpática como de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los nervios autónomos no inician la contracción del músculo cardíaco sino que regulan la frecuencia cardíaca (*efecto cronotrópico*) de acuerdo con las necesidades inmediatas del organismo.

La estimulación de los nervios parasimpáticos disminuye la frecuencia cardíaca

La inervación parasimpática del corazón proviene del nervio vago (par craneano X). Las fibras presinápticas parasimpáticas establecen sinapsis con neuronas postsinápticas dentro del corazón. Sus fibras postsinápticas cortas terminan sobre todo en los nódulos S-A y A-V pero también se extienden hacia las arterias coronarias que irrigan el corazón. La liberación del neurotransmisor acetilcolina desde las terminaciones de estas fibras disminuye la frecuencia cardíaca (un efecto conocido como ***bradicardia***), reduce la fuerza del latido cardíaco y contrae las arterias coronarias.

La estimulación de los nervios simpáticos aumenta la frecuencia cardiaca

Las fibras presinápticas simpáticas que inervan el corazón provienen de las astas laterales de los segmen-

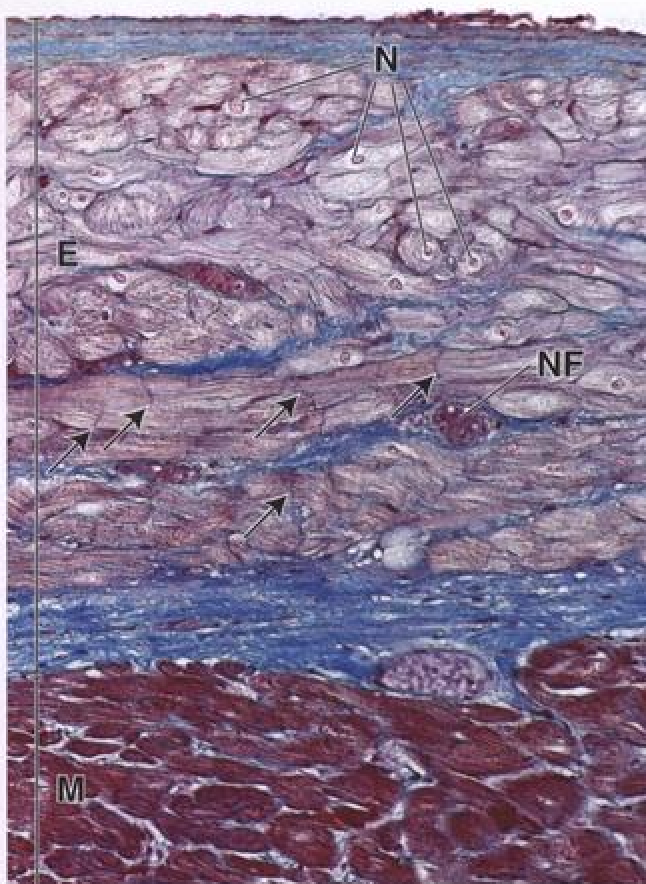


FIGURA 13.7. Microfotografía de la pared ventricular en la que se ve el sistema de conducción. En esta microfotografía se muestra un corte de la pared ventricular de un corazón humano teñido con la técnica de Mallory-azan. Los dos tercios superiores de la imagen corresponden al endocardio (*E*) que contiene una capa gruesa de fibras de Purkinje. La superficie luminal libre del ventrículo (*arriba*) está cubierta por endotelio y una capa subyacente de tejido conjuntivo subendotelial (*teñida de azul*). La capa más externa del endocardio (más alejada de la luz) contiene las fibras de Purkinje. Obsérvense los discos intercalares (*flechas*) en las fibras. Las fibras de Purkinje tienen gran cantidad de glucógeno, que aparece como regiones homogéneas pálidas en la parte central de la célula rodeadas por las miofibrillas. Los núcleos (*N*) son redondeados y más grandes que los de las células musculares cardíacas del miocardio (*M*). Con frecuencia aparecen rodeados por el citoplasma poco teñido de la llamada región perinuclear de la célula. A causa del tamaño considerable de las fibras de Purkinje es bastante común que los núcleos no queden incluidos en el corte. Entre las fibras de Purkinje transcurren nervios (*NF*) que pertenecen al sistema nervioso autónomo. 320 ×.

tos T1 a T6 de la médula espinal. Hacen sinapsis con los somas de las neuronas postsinápticas ubicadas en los ganglios paravertebrales cervicales y torácicos de las cadenas simpáticas (troncos simpáticos) (véase fig. 12.28, p. 378). Las fibras postsinápticas terminan en los nódulos S-A y A-V, se extienden hacia el miocardio y también atraviesan el epicardio para alcanzar las arterias coronarias. Las fibras autónomas secretan la noradrenalina que regula la frecuencia de los impulsos provenientes del nódulo S-A. El componente simpático determina que aumente la frecuencia de las contracciones (un efecto conocido como ***taquicardia***) y acrecienta la fuerza de la contracción muscular. La estimulación simpática produce dilatación de las arterias coronarias por inhibición de su contracción.

Hormonas circulantes y otras sustancias pueden regular la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción

Los cambios de la fuerza y la frecuencia de las contracciones del músculo cardíaco están regulados por hormonas secretadas por la médula suprarrenal. Estas hormonas comprenden la adrenalina y la noradrenalina que llegan a las células musculares cardíacas a través de la circulación coronaria. La activación de los receptores adrenérgicos (sobre todo del tipo β_1) por la adrenalina y, con menor eficacia, por la noradrenalina produce un aumento de la fuerza de contracción (***efecto inotrópico*** positivo) y taquicardia. Otras sustancias que tienen efectos inotrópico y cronotrópico positivos sobre el corazón son el Ca^{2+}, las hormonas tiroideas, la cafeína, la teofilina y el glucósido cardíaco digoxina. Todas estas sustancias aumentan la concentración intracelular de Ca^{2+} en los miocitos cardíacos. Las sustancias que ejercen efectos inotrópico y cronotrópico negativos sobre el músculo cardíaco son los antagonistas de los receptores adrenérgicos (como el propranolol) o los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. Estas sustancias disminuyen la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del músculo cardíaco.

El sistema nervioso central verifica la tensión arterial y la función cardíaca a través de receptores especializados ubicados en el aparato cardiovascular

La actividad del aparato cardiovascular es vigilada por centros especializados en el sistema nervioso central (SNC). En las paredes de los grandes vasos sanguíneos cercanos al corazón y dentro del corazón mismo hay receptores nerviosos sensitivos especializados que proveen información aferente sobre la tensión arterial. La información recibida desde todos los tipos de receptores cardiovasculares inicia los reflejos fisiológicos adecuados. Los receptores funcionan como:

- ***Barorreceptores*** (receptores de presión alta), que detectan la tensión arterial general. Estos receptores están ubicados en el seno carotídeo y en el cayado aórtico.
- ***Receptores de volumen*** (receptores de presión baja), que están situados dentro de las paredes de las aurículas y los ventrículos. Detectan la presión venosa

central y proveen información al SNC acerca de la distensión cardíaca.

- *Quimiorreceptores*, que detectan alteraciones en la tensión de oxígeno y dióxido de carbono y en el pH. Estos receptores son el ***cuerpo*** o ***glomo carotídeo*** y el ***cuerpo*** o ***glomo aórtico***, que están ubicados en la bifurcación de las carótidas y en el cayado aórtico, respectivamente.

El glomo carotídeo está compuesto por cordones y grupos irregulares de células epitelioides asociadas con un plexo de fibras nerviosas abundante. Los elementos nerviosos son tanto aferentes como eferentes. La estructura de los glomos aórticos es en esencia similar a la de los glomos carotídeos. Ambos receptores intervienen en reflejos nerviosos que permiten el ajuste del volumen minuto cardíaco y la frecuencia respiratoria.

■ CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ARTERIAS Y LAS VENAS

Las paredes de las arterias y las venas están compuestas por tres capas llamadas túnicas

Las tres capas de la pared vascular, desde la luz hacia afuera (*fig. 13.8* y lámina 29, p. 425), son:

- La ***túnica íntima***, que es la capa más interna de la pared del vaso. Consiste en tres componentes: *a*) una capa simple de células epiteliales planas o escamosas, el ***endotelio***, *b*) la ***lámina basal*** de las células endoteliales y *c*) la ***capa subendotelial*** compuesta por tejido conjuntivo laxo. En este tejido conjuntivo a veces se encuentran células musculares lisas. La capa subendotelial de la íntima en las arterias y las arteriolas contiene una lámina de material elástico fenestrado que recibe el nombre de ***membrana elástica interna***. Las fenestraciones permiten que las sustancias se difundan con facilidad a través de esta lámina y alcancen las células más profundas de la pared del vaso.
- La ***túnica media***, que está ubicada entre las otras dos túnicas y consiste principalmente en estratos circunferenciales de células musculares lisas. En las arterias es relativamente gruesa y se extiende desde la ***membrana elástica interna*** hasta la ***membrana elástica externa***. La membrana elástica externa es una lámina de elastina que separa la túnica media de la túnica adventicia. Entre las células musculares lisas de la túnica media hay cantidades variables de elastina, fibras reticulares y proteoglucanos. Las láminas de elastina son fenestradas y están dispuestas en capas circulares concéntricas. Todos los componentes extracelulares de la túnica media son producidos por las células musculares lisas.
- La ***túnica adventicia***, que es la capa de tejido conjuntivo más externa. Está compuesta principalmente por tejido colágeno de disposición longitudinal y unas pocas fibras elásticas. Estos elementos de tejido conjuntivo se mezclan gradualmente con el tejido conjuntivo laxo que rodea los vasos. El espesor de la túnica adventicia tiene un espectro muy amplio. Puede ser relativamente delgada en la mayor parte del sistema arterial hasta bastante gruesa en las vénulas y las venas, donde es el componente principal de la pared vascular. Además, la túnica adventicia de las arterias y las venas grandes contiene un sistema de vasos, llamados ***vasa vasorum***, que irrigan las paredes vasculares, lo mismo que una red de nervios autónomos, llamados ***nervi vascularis***, que controlan la contracción del músculo liso en las paredes del vaso.

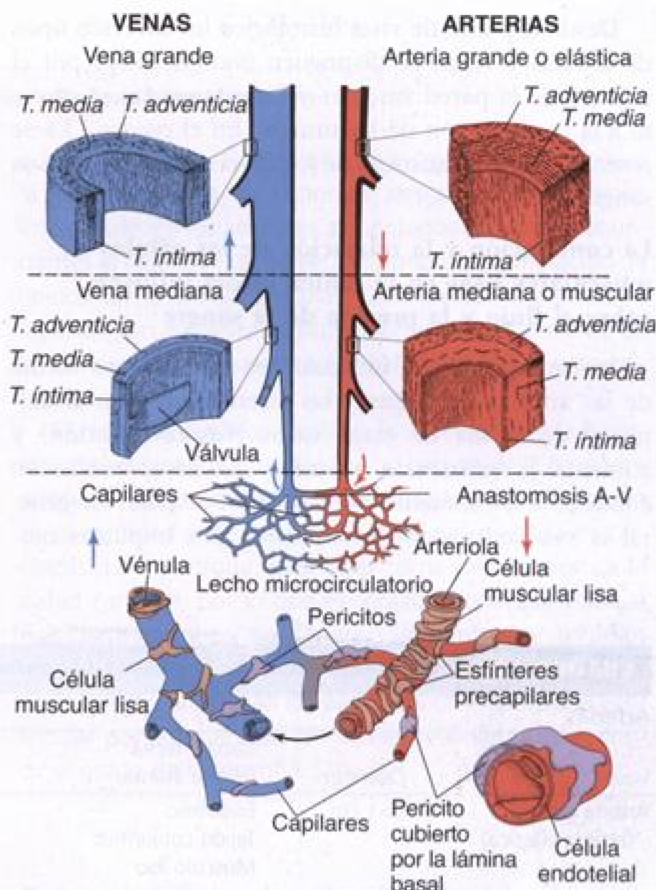


FIGURA 13.8. Diagrama esquemático de las principales características morfológicas de los vasos sanguíneos. En los *dos paneles superiores* se señalan las capas o túnicas que componen la pared vascular. En el *panel inferior* se ilustra la organización del lecho microcirculatorio en ciertas partes del organismo. Obsérvese la ubicación de los pericitos y su relación con la lámina basal. También se muestra una anastomosis arteriovenosa (A-V) en el lecho microvascular. *T.*, túnica. (Basada en Rhodin JAG. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press, 1980.)

Desde el punto de vista histológico los diversos tipos de arterias y venas se distinguen unos de otros por el espesor de la pared vascular y las diferencias en cuanto a la composición de las túnicas. En el *cuadro 13.1* se reseñan las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos.

La contracción y la relajación de las células musculares lisas en la túnica media influyen sobre el flujo y la presión de la sangre

La contracción del músculo liso en la túnica media de las arterias pequeñas y las arteriolas reduce el diámetro de la luz de estos vasos (***vasoconstricción***) y aumenta la ***resistencia vascular***. La vasoconstricción conduce a un aumento de la tensión arterial. En general la vasoconstricción es inducida por impulsos nerviosos u hormonas circulantes. La relajación de las células musculares lisas aumenta el diámetro luminal de los vasos (***vasodilatación***) y disminuye la resistencia vascular y la tensión arterial. La vasodilatación ocurre en respuesta a sustancias producidas por las células endoteliales, llamadas ***factores de relajación derivados del endotelio*** (*EDRF*). Los EDRF más importantes son el ***óxido nítrico*** (*NO*) y sus compuestos afines, que son liberados por las células epiteliales en las arterias, los capilares sanguíneos e incluso los capilares linfáticos.

ARTERIAS

Por tradición, las arterias se clasifican en tres tipos según su tamaño y según las características de la túnica media:

CUADRO 13.1 Características de los vasos sanguíneos

Vaso	Diámetro	Capa interna (túnica íntima)	Capa intermedia (túnica media)	Capa externa (túnica adventicia)
Arterias				
Arteria grande (arteria elástica)	>1 cm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso Membranas (láminas) elásticas	Tejido conjuntivo Fibras elásticas Más delgada que la túnica media
Arteria mediana (arteria muscular)	2-10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna prominente	Músculo liso Fibras colágenas Relativa escasez de tejido elástico	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más delgada que la túnica media
Arteria pequeña	0,1-2 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna	Músculo liso (8-10 capas celulares) Fibras colágenas	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más delgada que la túnica media
Arteriola	10-100 µm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso (1-2 capas celulares)	Fina vaina de tejido conjuntivo mal definida
Capilar	4-10 µm	Endotelio	No hay	No hay
Venas				
Vénula poscapilar	10-50 µm	Endotelio Pericitos	No hay	No hay
Vénula muscular	50-100 µm	Endotelio Pericitos	Músculo liso (1-2 capas celulares)	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más gruesa que la túnica media
Vena pequeña	0,1-1 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso (2-3 capas)	Músculo liso (2-3 capas continuas con la túnica íntima)	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más gruesa que la túnica media
Vena mediana	1-10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna en algunos casos	Músculo liso Fibras colágenas	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más gruesa que la túnica media
Vena grande	>1 cm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso (2-15 capas) Músculo cardíaco cerca del corazón Fibras colágenas	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas, músculo liso longitudinal Mucho más gruesa que la túnica media

Recuadro 13.1 Correlación clínica: hipertensión

La ***hipertensión*** (tensión arterial elevada) se comprueba en alrededor del 25% de la población y se define como una presión diastólica sostenida mayor de 90 mm Hg o una presión sistólica sostenida que supera los 140 mm Hg. Con frecuencia la hipertensión se asocia con vasculopatía aterosclerótica y con un alto riesgo de trastornos cardiovasculares, como apoplejías y angina de pecho. En la mayoría de los casos de hipertensión el tamaño de la luz de las arterias musculares pequeñas y las arteriolas está reducido, lo que conduce a un aumento de la resistencia vascular. La reducción del calibre vascular también puede ser consecuencia de la contracción activa del músculo liso de la pared del vaso, de un aumento de la cantidad de músculo liso mural o de ambos fenómenos.

En las personas hipertensas se comprueba una multiplicación de las células musculares lisas. El músculo liso adicional aumenta el espesor de la túnica media. Al mismo tiempo, algunas de las células musculares lisas acumulan lípidos. Esta es una de las razones por las que la hipertensión es un factor de riesgo de aterosclerosis importante. En los animales alimentados con grasas abundantes la hipertensión acelera el ritmo de acumulación de lípidos en la pared vascular. Con dietas hipograsas la hipertensión aumenta la proporción de engrosamiento de la túnica íntima que ocurre naturalmente con el envejecimiento.

El músculo cardíaco también es afectado por la hipertensión crónica. Una manifestación común de la hipertensión es la hipertrofia ventricular, causada por un aumento de la cantidad y el tamaño de las células musculares cardíacas. La hipertrofia ventricular torna menos elástica la pared cardíaca, por lo que el corazón tiene que trabajar más para bombear la sangre. Sin embargo, estudios recientes han demostrado, que la reducción prolongada de la tensión arterial en los pacientes con hipertrofia ventricular por hipertensión crónica en realidad puede reducir el grado de hipertrofia.

- *Arterias grandes* o ***elásticas***
- *Arterias medianas* o ***musculares*** (la mayoría de las arterias que tienen "nombre")
- *Arterias pequeñas* y ***arteriolas***

Arterias grandes (arterias elásticas)

Las arterias elásticas tienen capas múltiples de láminas elásticas en sus paredes

Las arterias elásticas más grandes, que son la aorta y la arteria pulmonar, transportan la sangre desde el corazón hacia los circuitos sistémico y pulmonar, respectivamente (véase fig. 13.2). Estas arterias, lo mismo que sus ramas principales (el tronco braquiocefálico, las carótidas comunes, las subclavias y las ilíacas comunes), se clasifican como arterias elásticas.

Desde un punto de vista funcional las arterias elásticas sirven principalmente como vías de conducción en las cuales el movimiento continuo y uniforme de la sangre es facilitado por los fenómenos que se describen a continuación. Los ventrículos del corazón bombean la sangre hacia las arterias elásticas durante la fase de contracción (***sístole***) del ciclo cardíaco. La presión generada por la contracción de los ventrículos empuja la sangre a través de las arterias elásticas y a lo largo del árbol arterial. Al mismo tiempo, también hace que la pared de las grandes arterias elásticas se distienda. La distensión es limitada por la red de fibras colágenas de las túnicas media y adventicia (*fig. 13.9*). Durante la fase de relajación (***diástole***) del ciclo cardíaco, cuando el corazón no genera presión, el retroceso elástico de la pared arterial distendida actúa para mantener la tensión arterial y el flujo sanguíneo dentro de los vasos. El retroceso elástico inicial empuja la sangre tanto hacia adelante (la aleja del corazón) como hacia atrás (la retorna hacia el corazón). El flujo sanguíneo retrógrado (hacia el corazón) hace que se cierren las válvulas aórtica y pulmonar. El retroceso elástico prolongado mantiene el flujo anterógrado continuo que aleja la sangre del corazón.

La túnica íntima de la arteria elástica consta de un endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una membrana elástica interna no conspicua

La túnica íntima de las arterias elásticas es relativamente gruesa y está compuesta por:

- *Endotelio de revestimiento* con su ***lámina basal***. Las células son típicamente planas y alargadas y sus ejes mayores están orientados en forma paralela a la dirección del flujo sanguíneo en la arteria (*fig. 13.10*). Para formar la lámina epitelial las células están unidas por zonulae occludentes y uniones de hendidura (nexos) (*fig. 13.11*). Las células endoteliales poseen en su citoplasma inclusiones bastoniformes llamadas ***cuerpos de Weibel-Palade***. Estas inclusiones endoteliales específicas son estructuras electrondensas que contienen el ***factor de von Willebrand*** (también conocido como ***factor VIII de la coagulación***).

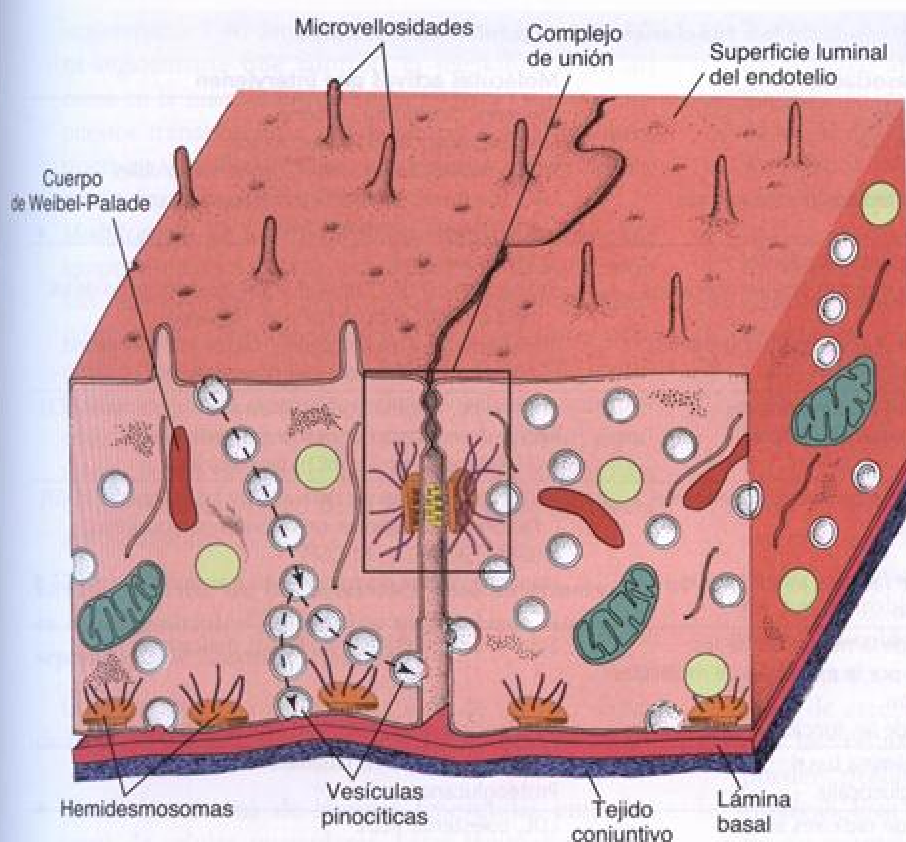


FIGURA 13.11. Diagrama que ilustra partes de dos células endoteliales contiguas. En este dibujo se ilustran uniones célula-célula y célula-matriz extracelular representadas aquí por el complejo de unión y los hemidesmosomas, respectivamente. Obsérvese la organización del citoplasma y las inclusiones citoplasmáticas, los cuerpos de Weibel-Palade, que constituyen una característica de las células endoteliales. En la célula de la izquierda las vesículas pinocíticas se han dibujado de manera que delata su trayecto desde la luz del vaso sanguíneo hacia la membrana celular basal o hacia la membrana celular lateral, como lo indican las *flechas en las líneas de puntos*. Se han utilizado diversas sustancias marcadoras para rastrear el trayecto de las vesículas pinocíticas a través de la célula endotelial. (Modificada de Rhodin JAG. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press, 1980.)

Varios estudios indican que la mayor parte del factor de von Willebrand es sintetizada por la célula endotelial arterial y secretada hacia la sangre. Los anticuerpos contra el factor de von Willebrand suelen usarse como marcadores inmunohistoquímicos para la identificación de los tumores derivados del endotelio.

- *Capa subendotelial* de tejido conjuntivo, que en las arterias elásticas más grandes contiene tanto fibras colágenas como fibras elásticas. El tipo celular principal en esta capa es la célula muscular lisa. Esta es contráctil y secreta sustancia fundamental extracelular, así como fibras colágenas y elásticas. También puede haber macrófagos ocasionales.
- *Membrana (lámina) elástica interna*, que en las arterias elásticas no se distingue con claridad porque es una de las muchas láminas elásticas en la pared del vaso. Suele identificarse sólo porque es la lámina elástica más interna de la pared arterial.

Las células endoteliales participan en la integridad estructural y funcional de la pared vascular

Las células endoteliales desempeñan un papel importante en la homeostasis de la sangre. Las propiedades funcionales de estas células cambian en respuesta a diversos estímulos. Este proceso, conocido como ***activación endotelial***, también es responsable de la patogenia de muchas vasculopatías (enfermedades vasculares) como, por ejemplo, la aterosclerosis. Entre los inductores de la activación endotelial se encuentran los antígenos de bacterias y virus, las citotoxinas, los componentes del complemento, los productos lipídicos y la hipoxia. Las células endoteliales activadas tienen nuevas moléculas de adhesión en su superficie y producen clases diferentes de citocinas, linfocinas, factores de crecimiento, moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras y también moléculas que controlan la coagulación de la sangre. Por lo tanto, las células endoteliales son participantes activas en una gran variedad de interacciones entre la sangre y el tejido conjuntivo subyacente y son las responsables de muchas propiedades de los vasos (*cuadro 13.2*). Estas propiedades son:

- ***Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva***, que permite el paso selectivo de moléculas pequeñas y grandes desde la sangre hacia los otros tejidos y viceversa. Este movimiento se relaciona con el tamaño y la carga eléctrica de las moléculas. El endotelio es permeable a las moléculas hidrófobas (liposolubles) pequeñas (p. ej., oxígeno, dióxido de carbono) que atraviesan con facilidad la bicapa lipídica de la membrana celular endotelial (***difusión simple***). En cambio, el agua y las moléculas hidrófilas (hidrosolubles), como la glucosa, los aminoácidos y los electrólitos, no pueden difundirse a través de la membrana plasmática de la célula endotelial. Estas moléculas y solutos deben ser transportados activamente a través de la membrana

CUADRO 13.2 Reseña de las propiedades y las funciones de las células endoteliales

Propiedades principales	Funciones asociadas	Moléculas activas que intervienen
Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva	Difusión simple Transporte activo Pinocitosis Endocitosis mediada por receptores	Oxígeno, dióxido de carbono Glucosa, aminoácidos, electrólitos Agua, moléculas pequeñas, proteínas solubles LDL, colesterol, transferrina, factores de crecimiento, anticuerpos, complejos MHC
Mantenimiento de una barrera no trombógena	Secreción de anticoagulantes Secreción de agentes antitrombógenos Secreción de agentes protrombógenos	Trombomodulina Prostaciclina (PGI_2), activador del plasminógeno de los tejidos (TPA), antitrombina III, heparina Tromboplastina de los tejidos, factor von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno
Modulación del flujo sanguíneo y de la resistencia vascular	Secreción de vasoconstrictores Secreción de vasodilatadores	Endotelina, enzima convertidora de angiotensina (ACE) Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)/óxido nítrico (NO), prostaciclina
Regulación de la proliferación celular	Secreción de factores estimulantes del crecimiento Secreción de factores inhibidores del crecimiento	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factores estimulantes de colonias hemopoyéticas (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) Heparina, factor de crecimiento transformante β (TGF β)
Regulación de las respuestas inmunitarias	Regulación de la migración de los leucocitos por la expresión de moléculas de adhesión Regulación de las funciones inmunitarias	Selectinas, integrinas, moléculas marcadoras CD Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), moléculas del MHC
Mantenimiento de la matriz extracelular	Síntesis de lámina basal Síntesis de glucocáliz	Colágeno de tipo IV, laminina Proteoglucanos
Participación en el metabolismo de las lipoproteínas	Producción de radicales libres	LDL, colesterol, VLDL

Modificado de Cotran S, Kumar V, Collins T, Robbins SL, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

plasmática y liberados en el espacio extracelular (***vía transcelular***) o atravesar la zonula occludens entre dos células endoteliales (***vía paracelular***; véase cap. 5, Tejido epitelial, p. 124). La vía transcelular utiliza numerosas ***vesículas pinocíticas*** pequeñas (una forma de endocitosis independiente de la clatrina) para transportar un gran volumen de material desde la sangre hacia el interior de la célula. Además, algunas moléculas específicas (p. ej., lipoproteínas de baja densidad [LDL], colesterol, transferrina) se transportan en una ***endocitosis mediada por receptores*** (un proceso dependiente de la clatrina), que utiliza receptores específicos de la superficie endotelial. En algunos vasos sanguíneos las moléculas más grandes se transportan a través de ***fenestraciones*** en las células endoteliales que se ven en los preparados para la microscopia electrónica de transmisión (MET).

- ***Mantenimiento de una barrera no trombógena*** entre las plaquetas de la sangre y el tejido subendotelial al producir ***anticoagulantes*** (trombomodulina y otros) y ***sustancias antitrombógenas*** (prostaciclina [PGI_2] y activador del plasminógeno tisular). La lesión de las células endoteliales hace que estas células liberen ***agentes protrombógenos*** (factor de von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno), los que a su vez determinan que las plaquetas se aglomeren y liberen factores que causan la formación de cuerpos sólidos intravasculares, llamados ***trombos***, que en potencia impiden la hemorragia.
- ***Modulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular*** por la secreción de vasoconstrictores (endotelina, enzima convertidora de angiotensina) y vasodilatadores (EDRF/NO, prostaciclina).
- ***Regulación y modulación de las respuestas inmunitarias*** por el control de la interacción de los linfocitos con la superficie endotelial, que se logra principalmente por la expresión de moléculas de adhesión y sus receptores en la superficie libre del endotelio así como por la secreción de tres clases de interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8).
- ***Síntesis hormonal y otras actividades metabólicas*** por la síntesis y secreción de diversos factores de crecimiento (factores estimulantes de colonias hemopoyéticas [CSF], como el CSF de granulocitos-macrófagos [GM-CSF], el G-CSF y el M-CSF, el factor de crecimiento fibroblástico [FGF] y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF]). Las células endoteliales también sintetizan inhibidores del crecimiento, como la heparina y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β). Además, las células endoteliales intervienen en la conversión de la

angiotensina I en angiotensina II en el sistema renina-angiotensina que controla la tensión arterial así como en la inactivación o conversión de varios compuestos transportados por la sangre (noradrenalina, trombina, prostaglandinas, bradicinina y serotonina) en sus formas inactivas.

- *Modificación de las lipoproteínas* por oxidación. Las lipoproteínas, en su mayoría LDL con un contenido alto de colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), son oxidadas por radicales libres producidos por las células endoteliales. Las LDL modificadas, a su vez, son incorporadas rápidamente por endocitosis por macrófagos que forman ***células espumosas*** (*fig. 13.12*). Las células espumosas constituyen un rasgo característico de la formación de las placas ateroscleróticas.

La túnica media de las arterias elásticas consiste en capas múltiples de células musculares lisas separadas por láminas elásticas

La túnica media es la más gruesa de las tres capas de las arterias elásticas y está compuesta por:

- *Elastina* en forma de láminas fenestradas entre las capas de células musculares. Estas láminas adoptan una disposición concéntrica (*fig. 13.13a* y lámina 29, p. 425). Como ya se mencionó, las fenestraciones en las láminas facilitan la difusión de sustancias dentro de la pared arterial. La cantidad y el espesor de las láminas se relacionan con la tensión arterial y la edad. Al nacer, la aorta está casi desprovista de lámina elástica pero en el adulto hay entre 40 y 70 de estas láminas. En las personas con hipertensión arterial aumentan tanto la cantidad como el espesor de las láminas elásticas.
- ***Células musculares lisas*** distribuidas en capas. Las células musculares lisas describen una espiral de poca pendiente en relación con el eje longitudinal del vaso; por lo tanto, en los cortes transversales de la arteria aparecen con una distribución circular. Estas células son fusiformes y tienen un núcleo alargado. Están rodeadas por una lámina (basal) externa excepto en los sitios donde se hallan unidas por nexos (uniones de hendidura). En la túnica media no hay fibroblastos. Las células musculares lisas sintetizan el colágeno, la elastina y las demás moléculas de la matriz extracelular. Además, en respuesta a factores de crecimiento (p. ej., PDGF, FGF) producidos por las células endoteliales las células musculares pueden proliferar y migrar hacia la túnica íntima contigua. Esta característica es importante en la reparación normal de la pared vascular así como en procesos patológicos similares a los que ocurren en la aterosclerosis.

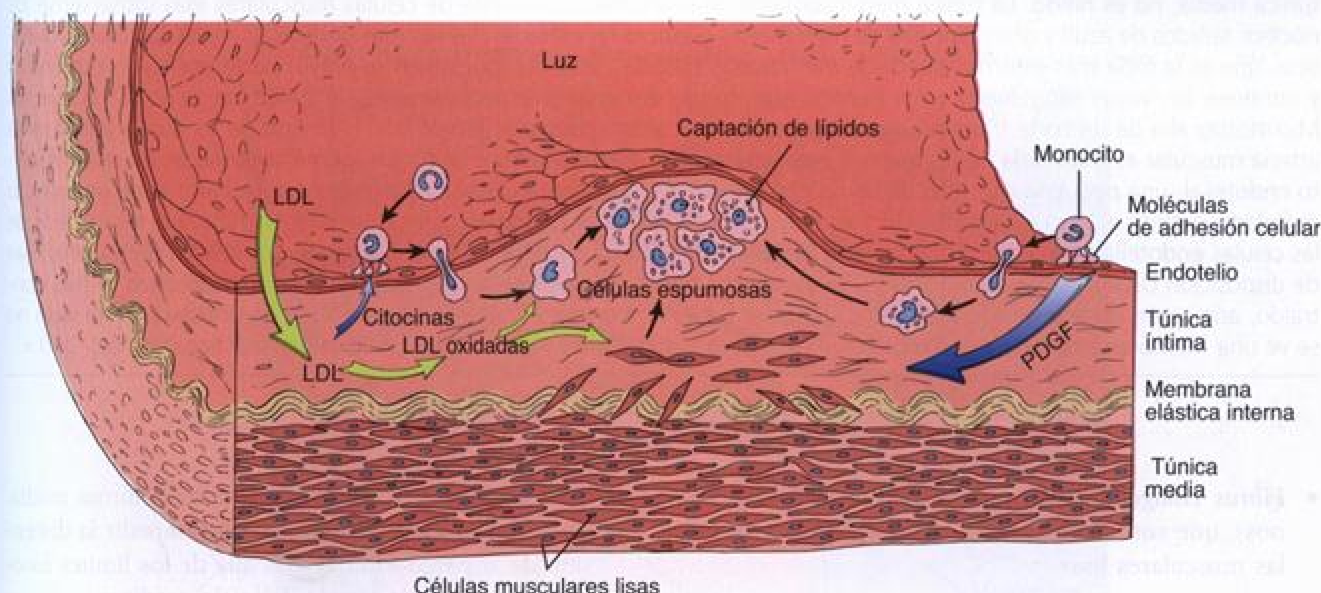
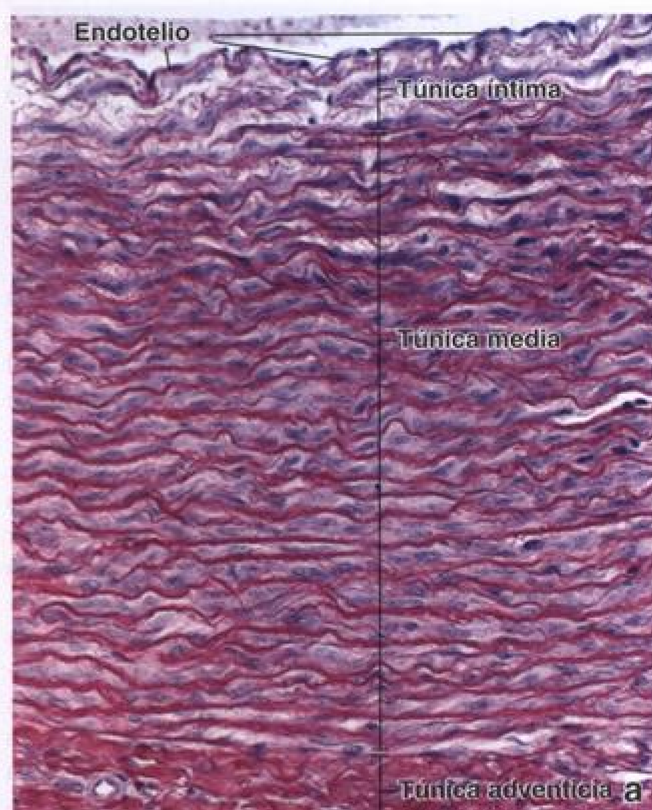


FIGURA 13.12. Diagrama esquemático de las interacciones celulares en la formación de una placa aterosclerótica. Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión celular que inician la migración de monocitos a través del endotelio. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGF*) y otros factores de crecimiento (*flecha azul*) liberados por las células endoteliales estimulan la migración de las células musculares lisas desde la túnica media hacia la túnica íntima. En la túnica íntima las células musculares lisas producen gran cantidad de matriz extracelular (proteoglucanos, colágeno) que incrementa el espesor de esta túnica vascular. Las células espumosas derivadas tanto de macrófagos como de células musculares lisas acumulan LDL que atraviesan la barrera endotelial (*flechas amarillas*) y son oxidadas por radicales libres producidos por las células endoteliales.



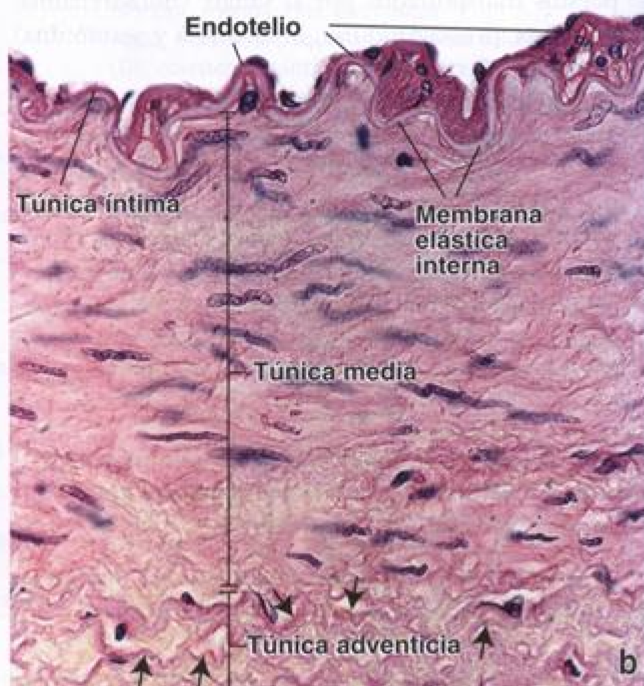


FIGURA 13.13. Microfotografías de la pared de una arteria elástica y de una arteria muscular. a. Esta microfotografía corresponde a un corte transversal de aorta humana teñido con resorcina-fucsina para demostrar el material elástico. Se pueden identificar tres capas: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia. La túnica íntima consiste en un revestimiento de células endoteliales que se apoya sobre una fina capa de tejido conjuntivo con células musculares lisas, macrófagos ocasionales y fibras colágenas y elásticas. El límite entre esta túnica y el tejido contiguo, es decir la túnica media, no es nítido. La túnica media contiene una cantidad abundante de células musculares lisas (obsérvense los núcleos teñidos de azul) y gran cantidad de membranas elásticas fenestradas (las láminas onduladas rojas). La túnica adventicia, que es la capa más externa, carece de membranas elásticas, está compuesta en su mayor parte por tejido conjuntivo y contiene los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan, respectivamente, la pared de la aorta. 300 ×. **b.** Microfotografía de un corte transversal de la pared de una arteria muscular teñido con H-E. Aquí se ve que la pared de la arteria muscular está dividida en las mismas tres capas que la arteria elástica. La túnica íntima consiste en un revestimiento endotelial, una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y la membrana elástica interna. Esta estructura tiene un aspecto ondulado cuando el vaso está contraído y es muy refráctil. La constricción vascular también determina que los núcleos de las células endoteliales se vean redondeados. La túnica media está compuesta principalmente por células musculares lisas de disposición circular y fibras colágenas y elásticas. Los núcleos de las células musculares lisas, cuando estas se han contraído, adquieren un aspecto de tirabuzón. La túnica adventicia consiste sobre todo en tejido conjuntivo. En este vaso no se ve una membrana elástica externa bien definida pero sí son obvias varias siluetas de material elástico (*flechas*). 360 ×.

- *Fibras colágenas* y *sustancia amorfa* (proteoglucanos), que son sintetizadas y secretadas por las células musculares lisas.

En la arteria elástica la túnica adventicia es una capa de tejido conjuntivo de relativa delgadez

En las arterias elásticas, la túnica adventicia suele tener menos de la mitad del espesor de la túnica media. Consiste en:

- *Fibras colágenas* y *fibras elásticas*, estas últimas en la forma de una red laxa de fibras (pero no láminas) que está menos organizada que la de la túnica media. Las fibras colágenas contribuyen a impedir la distensión de la pared arterial más allá de los límites fisiológicos durante la sístole del ciclo cardíaco.
- *Fibroblastos* y *macrófagos*, las células principales de la túnica adventicia.
- *Vasos sanguíneos* (*vasa vasorum*) y *nervios* (*nervi vascularis*). Las ramas de los vasa vasorum penetran parcialmente en la túnica media y proveen sustancias nutritivas a la porción externa de la pared vascular. La porción interna de la pared recibe los nutrientes desde la luz del vaso.

Arterias medianas (arterias musculares)

Las arterias musculares tienen más músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas

Entre las arterias elásticas y musculares no hay un límite neto (*fig. 13.14* y lámina 30, p. 427). Algunas de estas arterias son difíciles de clasificar porque tienen características intermedias entre los dos tipos. Por lo general en la región de transición la cantidad de material elástico disminuye y las células musculares lisas se convierten en el componente predominante de la túnica media. Además, se torna visible una ***membrana elástica interna*** prominente, lo que ayuda a distinguir las arterias musculares de las arterias elásticas. En muchos casos también se puede reconocer una ***membrana elástica externa***.

La túnica íntima es más delgada en las arterias musculares y contiene una membrana elástica interna prominente

La túnica íntima es relativamente más delgada en las arterias musculares que en las arterias elásticas y consiste en un revestimiento endotelial con su lámina basal, una capa subendotelial delgada de tejido conjuntivo y una ***membrana elástica interna*** prominente. En algunas arterias musculares la capa subendotelial es tan escasa que la lámina basal y el endotelio parecen entrar en contacto con la membrana elástica interna. En los cortes histológicos la membrana elástica interna suele aparecer como una estructura ondulada bien definida por la contracción del músculo liso (fig. 13.13b).

El espesor de la túnica íntima varía con la edad y otros factores. En los niños pequeños esta túnica es muy delgada. En las arterias musculares de los adultos jóvenes la túnica íntima representa alrededor de una sexta parte del espesor total de la pared vascular. En los adultos de más edad la túnica íntima puede estar expandida por depósitos de lípidos, a menudo en la forma de "estrías grasas" irregulares.

La túnica media de las arterias musculares está compuesta casi en su totalidad por tejido muscular liso con poco material elástico

La túnica media de las arterias musculares consiste en células musculares lisas entre fibras colágenas y una cantidad relativamente escasa de material elástico. En la pared arterial las células musculares lisas se hallan dispuestas en forma de espiral. Su contracción contribuye a mantener la tensión arterial. En esta capa, como en las arterias elásticas, no hay fibroblastos. Las células musculares lisas poseen una lámina (basal) externa excepto a la altura de las uniones de hendidura (nexos) y producen el colágeno, la elastina y la sustancia fundamental de la matriz extracelular.

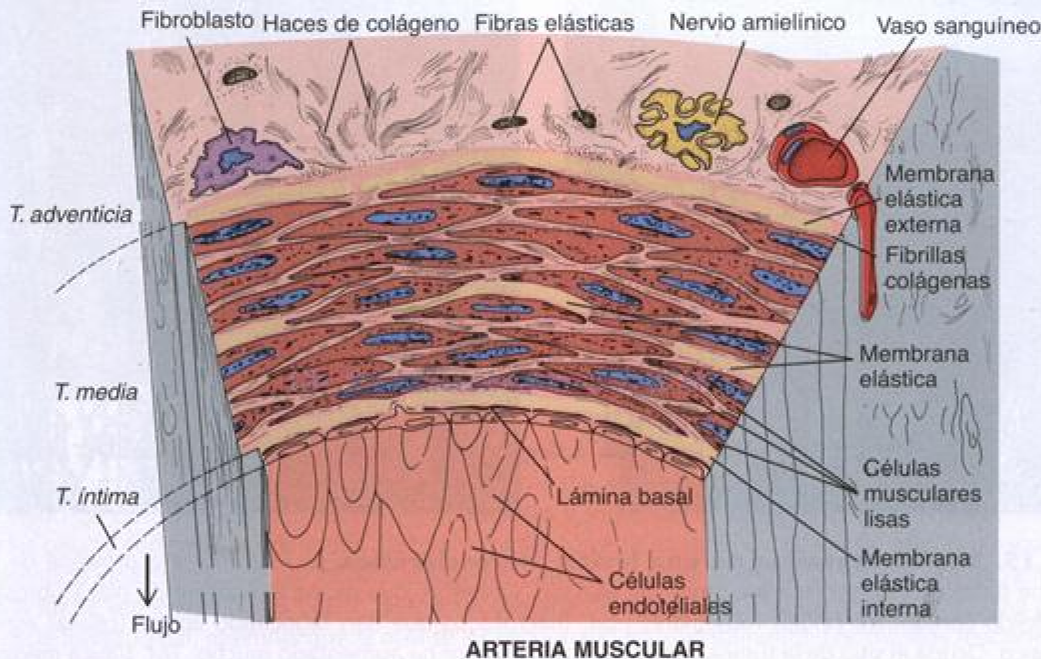


FIGURA 13.14. Diagrama esquemático de la pared de una arteria muscular. Se señalan los componentes celulares y extracelulares. Obsérvese la ubicación de las membranas elásticas externa e interna. En algunos sitios se ve que las células musculares de la túnica media entran en contacto entre sí. A esta altura están las uniones de hendidura (nexos) que permiten la comunicación entre estas células. *T.*, túnica. (Basada en Rhodin JAG. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press, 1980.)

La túnica adventicia de las arterias musculares es relativamente gruesa y con frecuencia está separada de la túnica media por una membrana elástica externa reconocible

La túnica adventicia de las arterias musculares está compuesta por fibroblastos, fibras colágenas, fibras elásticas y, en algunos vasos, adipocitos diseminados. En comparación con la de las arterias elásticas, la túnica adventicia de las arterias musculares es relativamente gruesa, más o menos del mismo espesor que la túnica media. Las fibras colágenas son el componente extracelular principal. Sin embargo, con frecuencia hay una concentración de material elástico justo en el límite con la túnica media que, como tal, forma la ***membrana elástica externa***. En la túnica adventicia discurren nervios y vasos de pequeño calibre que emiten ramas que penetran en la túnica media de las arterias musculares grandes (*vasa vasorum* y *nervi vascularis*).

Recuadro 13.2 Correlación clínica: aterosclerosis

Las lesiones ateroscleróticas son las alteraciones adquiridas más comunes de los vasos sanguíneos. En los Estados Unidos más de la mitad de las muertes anuales se relacionan con complicaciones de la enfermedad aterosclerótica, entre ellas la cardiopatía isquémica, el infarto de miocardio, la apoplejía y la gangrena de las extremidades. Las lesiones se desarrollan en la túnica íntima y consisten en una gruesa capa de tejido conjuntivo fibroso en el que están dispersos macrófagos, células musculares lisas, células espumosas, linfocitos, cristales de colesterol y detritos celulares. Se cree que tanto los macrófagos como las células musculares lisas acumulan lípidos, en particular LDL (*fig. 13.15*). La progresión de la lesión se caracteriza por la acumulación de lípidos y la pérdida de la integridad del endotelio. En las lesiones avanzadas la estasis sanguínea y la trombosis pueden conducir a la oclusión del vaso. Las otras alteraciones que se ven en las lesiones avanzadas comprenden adelgazamiento de la túnica media, calcificaciones y necrosis dentro de la lesión. En algunos casos la progresión de las lesiones simples a lesiones complicadas puede comprobarse ya en la tercera década de la vida pero en la mayoría de las personas esto sucede a los 50 o 60 años.

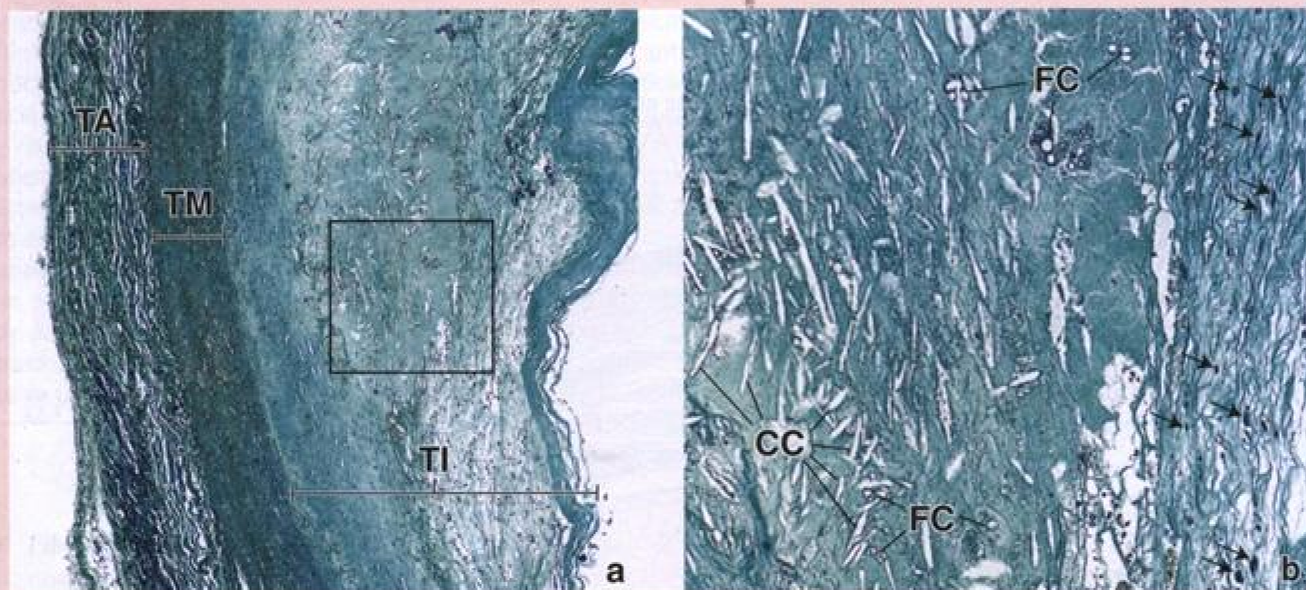


FIGURA 13.15. Microfotografías de una lesión aterosclerótica. a. Esta muestra proviene de una aorta humana y se ha teñido con la técnica tricrómica de Masson. La lesión, que recibe el nombre de placa fibrosa, consiste en fibras del tejido conjuntivo, células musculares lisas, macrófagos que han fagocitado lípidos (células espumosas) y material necrótico. Ocupa el sitio de la túnica íntima (*TI*), cuyo espesor ha aumentado mucho. *TM*, túnica media; *TA*, túnica adventicia. 40 ×. **b.** Aumento mayor de la región contenida dentro del *recuadro* en **a**. A la derecha es visible un poco del tejido conjuntivo fibroso de la placa. Las *flechas* señalan los núcleos de las células musculares lisas que han producido las fibras colágenas de la placa fibrosa. También se pueden ver las células espumosas (*FC*) y las características grietas de colesterol (*CC*). Estas últimas son los espacios que ocupaban los cristales de colesterol antes de disolverse durante la preparación de la muestra. El resto de la placa consiste en material necrótico y lípidos. 240 ×.

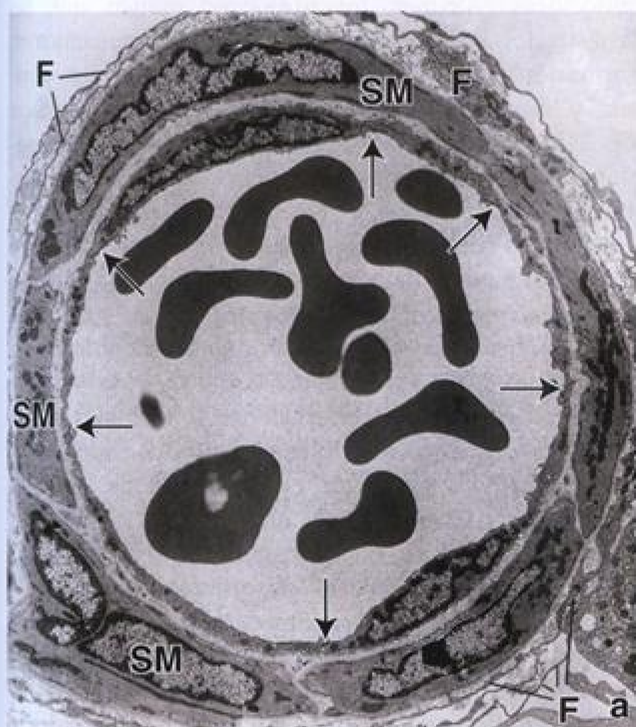
Arterias pequeñas y arteriolas

Las arterias pequeñas y las arteriolas se distinguen unas de otras por la cantidad de capas de células musculares lisas en la túnica media

Por definición, las arteriolas tienen sólo una o dos capas de células musculares lisas en su túnica media (*fig. 13.16* y lámina 31, fig. 1, p. 429); una arteria pequeña puede tener hasta unas ocho capas. Lo típico es que la túnica íntima de una arteria pequeña tenga una membrana elástica interna mientras que en una arteriola esta membrana puede estar presente o no. El endotelio de ambas es esencialmente similar al de otras arterias, excepto que con el microscopio electrónico pueden verse uniones de hendidura (nexos) entre las células endoteliales y las células musculares lisas de la túnica media. Por último, la túnica adventicia es una delgada vaina conjuntiva mal definida que se confunde con el tejido conjuntivo en el que transcurren estos vasos.

Las arteriolas controlan el flujo sanguíneo hacia las redes capilares por contracción de las células musculares lisas

Las arteriolas sirven como reguladores del flujo hacia los lechos capilares. En la relación normal entre una arteriola y una red capilar la contracción del músculo liso en la pared de la arteriola aumenta la resistencia vascular y reduce o bloquea la entrada de sangre en los capilares. El engrosamiento leve del músculo liso en el origen de un lecho capilar que está en conexión con una arteriola recibe el nombre de ***esfínter precapilar***. La mayoría de las arteriolas pueden dilatarse del 60 al 100% de su diámetro de reposo y pueden mantener una constricción de hasta el 40% por mucho tiempo. Por lo tanto, un gran aumento o una gran disminución de la resistencia vascular ejerce un efecto directo sobre el flujo sanguíneo y la tensión arterial sistémica. Esta regulación dirige la sangre hacia los sitios en los que más se la necesita. Por ejemplo, durante el ejercicio físi-



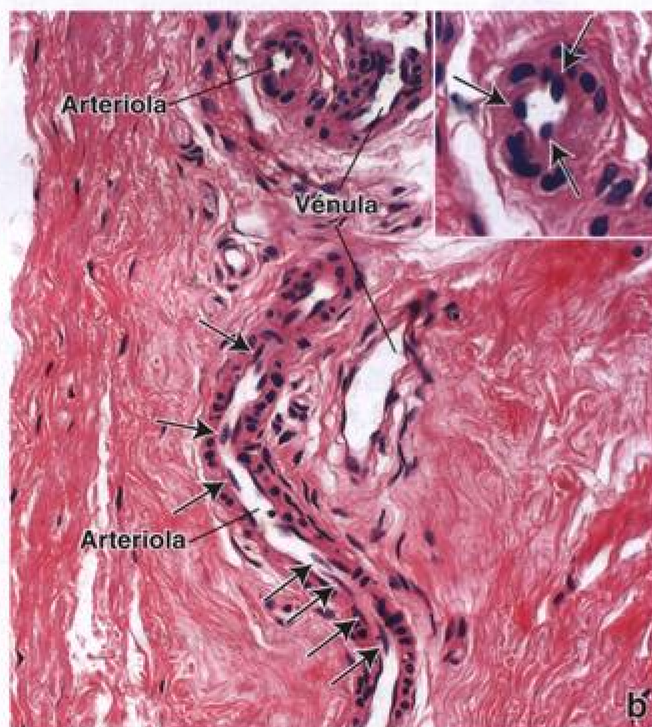


FIGURA 13.16. Microfotografías electrónica y óptica de arteriolas. a. En esta microfotografía electrónica aparece un corte transversal de una arteriola. La túnica íntima del vaso está compuesta por un endotelio y una capa muy delgada de tejido conjuntivo subendotelial (fibrillas colágenas y sustancia fundamental). Las *flechas* señalan los sitios de unión entre las células endoteliales contiguas. La túnica media consiste en una única capa de células musculares lisas (*SM*). La túnica adventicia está compuesta por fibrillas colágenas y varias capas de fibroblastos (*F*) con prolongaciones muy adelgazadas. En la luz se ven eritrocitos. 6 000 ×. **b.** Microfotografía de arteriolas y vénulas en la dermis. Una de las arteriolas aparece en corte longitudinal, mientras que la otra se ha seccionado transversalmente. Los núcleos redondeados y ovoides en la pared de la arteriola seccionada a lo largo pertenecen a las células musculares lisas de la túnica media. La forma nuclear redondeada u ovoide indica que estas células se han seccionado transversalmente. Los núcleos alargados (*flechas*) pertenecen a células endoteliales. 320 ×. **Detalle.** Aquí se muestra con más aumento la arteriola en corte transversal. Los núcleos de las células endoteliales sobresalen hacia la luz (*flechas*) y su aspecto redondeado es típico de los cortes transversales de estos vasos. Los núcleos de las células musculares lisas de la túnica media aparecen como siluetas alargadas, lo cual delata su distribución circular alrededor de la pared del vaso. 600 ×.

co intenso, como al correr, el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético aumenta por dilatación de las arteriolas y el flujo de sangre hacia los intestinos se reduce por constricción arteriolar. En cambio, luego de la ingesta de una gran cantidad de alimentos ocurre lo contrario.

■ CAPILARES

Los capilares son los vasos sanguíneos de diámetro más pequeño, con frecuencia más pequeño que el de un eritrocito

Los capilares forman redes vasculares sanguíneas que permiten que líquidos con gases, metabolitos y productos de desecho atraviesen sus finas paredes. El cuerpo humano tiene alrededor de 80 000 kilómetros de capilares, cada uno compuesto por una capa simple de células endoteliales y su lámina basal. Las células endoteliales forman un tubo con un tamaño apenas suficiente para permitir el paso de los eritrocitos, uno a la vez. En muchos capilares la luz es tan estrecha que los eritrocitos literalmente se pliegan sobre sí mismos para poder pasar por el vaso. Los eritrocitos circulantes ocupan prácticamente toda la luz capilar, lo que reduce mucho el espacio para la difusión de los gases y los nutrientes entre el capilar y el tejido extravascular. En cortes transversales y con el MET el tubo parece estar formado sólo por una célula o por porciones de varias células. A causa de sus paredes delgadas y de su asociación física estrecha con células y tejidos de metabolismo activo los capilares están particularmente bien adaptados para el intercambio de gases y metabolitos entre las células y el torrente sanguíneo. La proporción entre el volumen capilar y la superficie endotelial también favorece el movimiento de sustancias a través de la pared vascular.

Clasificación de los capilares

La estructura de los capilares varía en los diferentes tejidos y órganos. Según su morfología se describen tres tipos de capilares: capilares continuos, capilares fenestrados y capilares discontinuos.

Los ***capilares continuos*** son típicos del músculo, los pulmones y el SNC. Con el MET, en los cortes transversales aparecen como dos membranas plasmáticas que encierran una fina banda de citoplasma que a veces incluye el núcleo (*fig. 13.17*). En los cortes transversales de los capilares continuos típicos pueden verse uniones ocluyentes. Debajo de las membranas plasmáticas luminal y basal hay vesículas pinocíticas abundantes. Estas vesículas tienen unos 70 nm de diámetro y participan en el transporte de materiales entre la luz y el tejido conjuntivo y viceversa.

En algunos capilares continuos y vénulas poscapilares puede haber ***pericitos*** (***células de Rouget***) en asociación con el endotelio (fig. 13.17). El pericito, si está presente, rodea íntimamente el capilar con sus prolongaciones citoplasmáticas ramificadas y aparece envuelto por una lámina basal que es continua con la del entotelio. El pericito tiene las características de una célula poco especializada con un núcleo grande y heterocromático. Deriva de la misma célula precursora que forma las células endoteliales en los vasos nuevos. También puede dar origen a células musculares lisas durante la proliferación vascular (como ocurre durante el desarrollo embrionario y en la curación de las heridas).

Los ***capilares fenestrados*** son típicos de las glándulas endocrinas y de los sitios de absorción de líquidos y metabolitos, como la vesícula biliar y el tubo digestivo. Se caracterizan por tener fenestraciones (de 80 a 100 nm de diámetro) que proveen canales a través de la pared capilar (*fig. 13.18*). Las células endoteliales de los capilares fenestrados también poseen vesículas pinocíticas. Algunos investigadores opinan que las fenestraciones surgen cuando una vesícula pinocítica en formación ocupa todo el espesor del estrecho citoplasma y al mismo tiempo se abre hacia la superficie opuesta. Una fenestración puede tener un fino diafragma no membranoso a través del orificio. Este diafragma posee un engrosamiento central y podría ser un resabio del glucocáliz englobado antes en la vesícula pinocítica a partir de la cual se habría formado la fenestración.

Cuando no se está produciendo absorción los capilares fenestrados en el tubo digestivo y la vesícula biliar tienen menos fenestraciones y una pared más gruesa. En cambio, cuando se está produciendo absorción la pared se adelgaza y la cantidad de vesículas pinocíticas y fenestraciones aumenta con rapidez. Los cambios iónicos en el tejido conjuntivo perivascular, causados por los solutos absorbidos, estimulan la pinocitosis. Estas observaciones sustentan el modo sugerido de formación de las fenestraciones que ya se comentó.

Los ***capilares discontinuos*** (***capilares sinusoides*** o sólo ***sinusoides***) son típicos del hígado, el bazo y la médula ósea. Tienen un diámetro mayor y una forma más irregular que los otros capilares. Las características estructurales de estos capilares varían de un órgano a otro e incluyen células especializadas. Los ***macrófagos sinusoidales estrellados*** (***células de Kupffer***) y las ***células estrelladas hepáticas*** (***células de Ito***) que almacenan vitamina A se hallan en asociación con las células endoteliales de los sinusoides del hígado. En el bazo las células endoteliales exhiben una forma ahusada singular con brechas entre las células vecinas; la lámina basal subendotelial puede faltar parcialmente o estar ausente por completo.

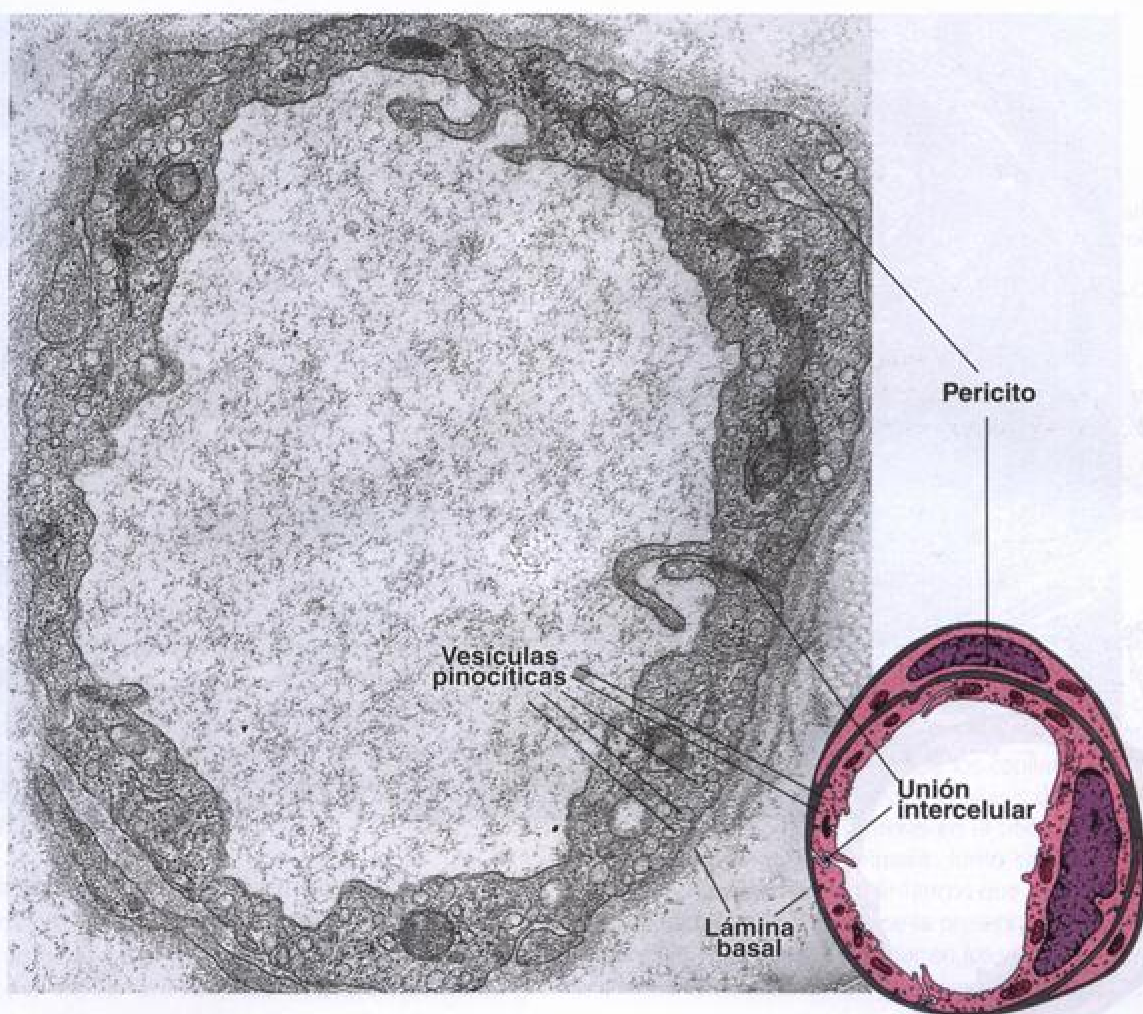


FIGURA 13.17. Microfotografía electrónica y diagrama esquemático de un capilar continuo. Las células endoteliales que forman la pared de un capilar continuo contienen vesículas pinocíticas abundantes. Las uniones entre las células con frecuencia aparecen indicadas por pliegues citoplasmáticos (marginales) que protruyen en la luz. Los núcleos de las células endoteliales no han quedado incluidos en el plano del corte de esta muestra pero en el diagrama se ilustra una célula endotelial con su núcleo. De igual manera, en la microfotografía electrónica sólo aparece una pequeña cantidad de citoplasma pericítico carente de núcleo (véanse los ángulos superior derecho e inferior izquierdo de la fotografía), pero un pericito del diagrama exhibe su núcleo en el citoplasma. Obsérvese que el citoplasma del pericito está rodeado por lámina basal. 30 000 ×.

Aspectos funcionales de los capilares

Para comprender la función capilar hay que considerar dos puntos importantes, a saber, el flujo sanguíneo capilar (***vasomotricidad***) y la extensión o densidad de la red capilar. El flujo sanguíneo se controla por medio de señales locales y sistémicas. En respuesta a los agentes vasodilatadores (p. ej., EDRF, NO, tensión de O_2 baja) el músculo liso de la pared de las arteriolas se relaja, lo que conduce a vasodilatación y a un aumento del flujo a través del sistema capilar. La presión dentro de los capilares aumenta y una gran parte del líquido plasmático es impulsada hacia el tejido. Este proceso ocurre en el ***edema periférico***. Las señales sistémicas transmitidas por el sistema nervioso autónomo y la liberación de noradrenalina por la glándula suprarrenal causan la contracción del músculo liso de las arteriolas (vasoconstricción), cuyo resultado es una disminución del flujo sanguíneo a través del lecho capilar. En esta situación puede disminuir la presión capilar y aumentar mucho la absorción de líquido de los tejidos. Esto ocurre cuando hay disminución del volumen sanguíneo y el proceso puede añadir alrededor de 1 litro de líquido a la sangre para impedir el shock (choque) hipovolémico.

La densidad de la red capilar determina la extensión total de la superficie disponible para el intercambio entre la sangre y los demás tejidos. La densidad de capilares se relaciona con la actividad metabólica del tejido. El hígado, los riñones, el músculo cardíaco y el músculo esquelético poseen redes capilares abundantes.

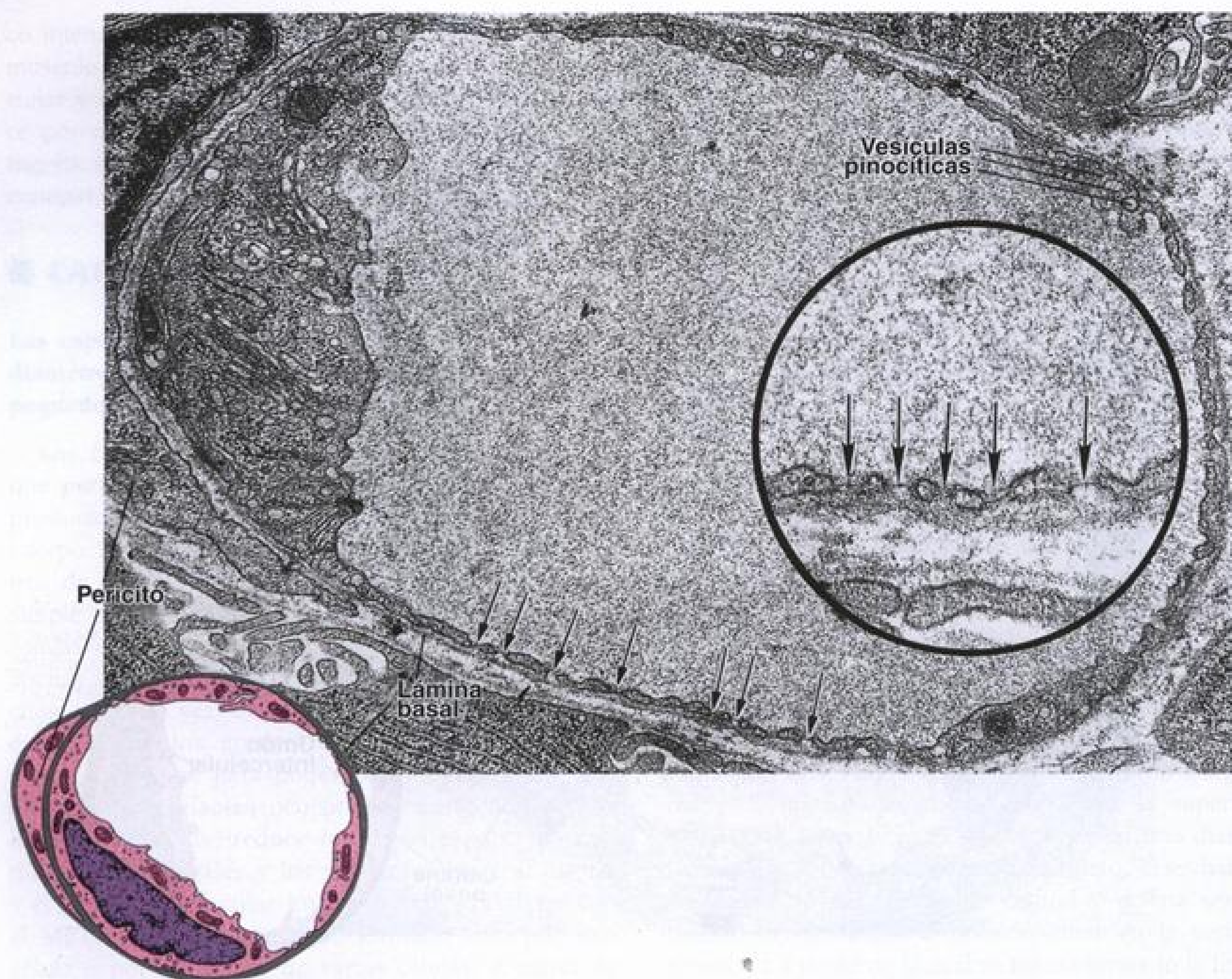


FIGURA 13.18. Microfotografía electrónica y diagrama esquemático de un capilar fenestrado. El citoplasma de las células endoteliales posee muchas fenestraciones (*flechas pequeñas*). En algunas de las regiones más gruesas de la célula endotelial donde no hay fenestraciones se pueden ver vesículas pinocíticas. En el margen izquierdo de la fotografía aparece parte de un pericito cuyo núcleo se atisba en el ángulo superior izquierdo de la imagen. 21 500 ×. El **detalle** muestra una vista muy buena de las fenestraciones y del diafragma que cierra las aberturas (*flechas grandes*). 55 000 ×.

El tejido conjuntivo denso tiene una actividad metabólica menor y sus redes capilares son menos extensas.

■ ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS

Las anastomosis arteriovenosas permiten que la sangre saltee los capilares al proveer rutas directas entre las arterias y las venas

Por lo general en un lecho microvascular las arterias transportan la sangre hacia los capilares y las venas los drenan. Sin embargo, no toda la sangre pasa necesariamente de las arterias a los capilares y de estos a las venas. En muchos tejidos hay rutas directas entre las arterias y las venas que desvían la sangre para que no pase por los capilares. Estas rutas se denominan ***anastomosis arteriovenosas*** (*AV*) (véase fig. 13.8). Las anastomosis AV son comunes en la piel de las puntas de los dedos, en la nariz, en los labios y en el tejido eréctil del pene y del clítoris. La arteriola de las anastomosis AV suele estar enrollada como un solenoide, tiene una capa muscular lisa relativamente gruesa, está encerrada en una cápsula de tejido conjuntivo y posee una inervación abundante. A diferencia de lo que ocurre con los esfínteres precapilares ordinarios, la contracción del músculo liso arteriolar en una anastomosis AV envía sangre a un lecho capilar; la relajación del músculo liso envía la sangre hacia una vénula y saltea el lecho capilar. Las anastomosis AV intervienen en la termorregulación a la altura de la superficie corporal. El cierre de una anastomosis AV en la piel determina que la sangre circule a través del lecho capilar, lo que aumenta la pérdida de calor. La apertura de una anastomosis AV en la piel reduce el flujo sanguíneo a los capilares cutáneos, con lo que se conserva el calor corporal. En tejido eréc-

til, como el del pene el cierre de las anastomosis AV dirige el flujo sanguíneo hacia el interior de los cuerpos cavernosos para iniciar la respuesta eréctil.

Además hay vías preferenciales, cuyo segmento proximal recibe el nombre de ***metarteriola*** (*fig. 12.19*), que también permiten que un poco de sangre pase en forma más directa de una arteria a una vena. Tanto de las arteriolas como de las metarteriolas surgen capilares. Aunque los capilares propiamente dichos no tienen músculo liso en sus paredes, en su sitio de origen arteriolar o metarteriolar hay un esfínter muscular liso llamado ***esfínter precapilar***. Estos esfínteres controlan la cantidad de sangre que pasa por el lecho capilar.

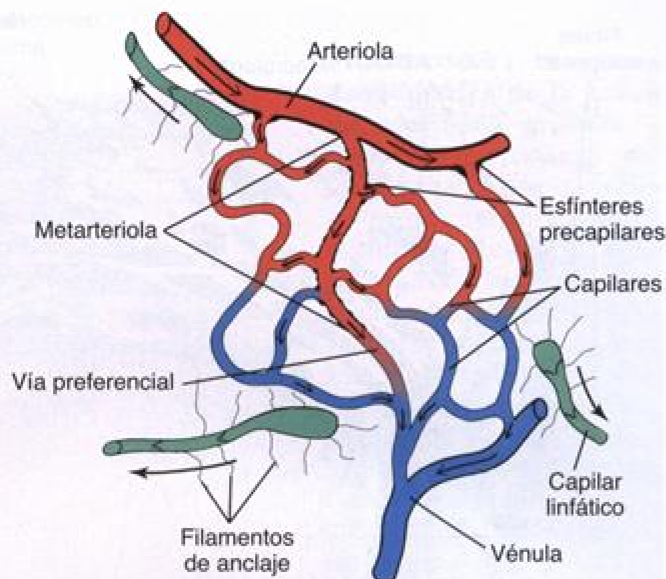


FIGURA 13.19. Diagrama de la microcirculación. Este dibujo esquemático muestra una metarteriola (segmento de inicio de una vía preferencial) que da origen a capilares. Los esfínteres precapilares de la arteriola y la metarteriola controlan el flujo de sangre hacia los capilares. El segmento distal de la vía preferencial recibe capilares del lecho microcirculatorio, pero no hay esfínteres en el sitio donde estos últimos desembocan en la primera. Junto con el lecho capilar sanguíneo se ilustran vasos linfáticos que se originan en fondos de saco ciegos. Obsérvese la presencia de los filamentos de anclaje y del sistema valvular en los vasos linfáticos.

■ VENAS

Las túnicas de las venas no están tan bien definidas como las túnicas de las arterias. Por tradición, las venas se clasifican en tres tipos según su tamaño:

- *Venas pequeñas* o ***vénulas***, subclasificadas a su vez en ***vénulas poscapilares*** y ***vénulas musculares***
- *Venas medianas*
- *Venas grandes*

Aunque las venas grandes y medianas poseen tres capas, también llamadas túnica íntima, túnica media y túnica adventicia, estos estratos no tienen límites tan nítidos como en las arterias. Las venas de mediano y gran calibre suelen transcurrir junto a las arterias de mediano y gran calibre; las arteriolas y las vénulas musculares también están juntas a veces, lo que permite la comparación en los cortes histológicos. De manera típica las venas tienen paredes más finas que sus arterias anexas y la luz de la vena es mayor que la de la arteria. La luz arteriolar suele ser permeable; la de la vénula con frecuencia está colapsada. Muchas venas, en especial las que transportan la sangre en contra de la fuerza de gravedad, como las de las extremidades, contienen válvulas que aseguran que la sangre fluya en una sola dirección, de retorno al corazón. Las válvulas están formadas por valvas semilunares compuestas por una delgada lámina de tejido conjuntivo cubierta por células endoteliales.

Vénulas

Las vénulas musculares se distinguen de las vénulas poscapilares porque tienen una túnica media

Las ***vénulas poscapilares*** reciben sangre desde los capilares y tienen un diámetro promedio de 0,02 mm o apenas superior. Poseen un revestimiento endotelial con su lámina basal y pericitos (lámina 31, fig. 1, p. 429). El endotelio de las vénulas poscapilares es el sitio de acción principal de los agentes vasoactivos como la histamina y la serotonina. La respuesta a estos agentes produce extravasación de líquido y emigración de los leucocitos desde el vaso durante los cuadros de inflamación y las reacciones alérgicas. Las vénulas poscapilares de los ganglios linfáticos también participan en la migración transmural de los linfocitos desde la luz vascular hacia el tejido linfático y se conocen también como ***vénulas de endotelio alto*** (*HEV* = *h*igh *e*ndothelial *v*enules) por el aspecto cuboide prominente de sus células endoteliales y sus núcleos ovoides.

Las ***vénulas musculares*** se ubican a continuación de las vénulas poscapilares en la circulación venosa de retorno al corazón y tienen un diámetro de hasta 0,1 mm. Mientras que las vénulas poscapilares no poseen una túnica media verdadera, las vénulas musculares tienen una o dos capas de músculo liso que forman una túnica media. Estos vasos también poseen una túnica adventicia delgada.

Venas medianas

Las venas medianas tienen un diámetro de hasta 10 mm. La mayor parte de las venas con nombre se encuentran en esta categoría. Las válvulas representan una característica distintiva de estos vasos y son más abundantes en la parte inferior del cuerpo, en particu-

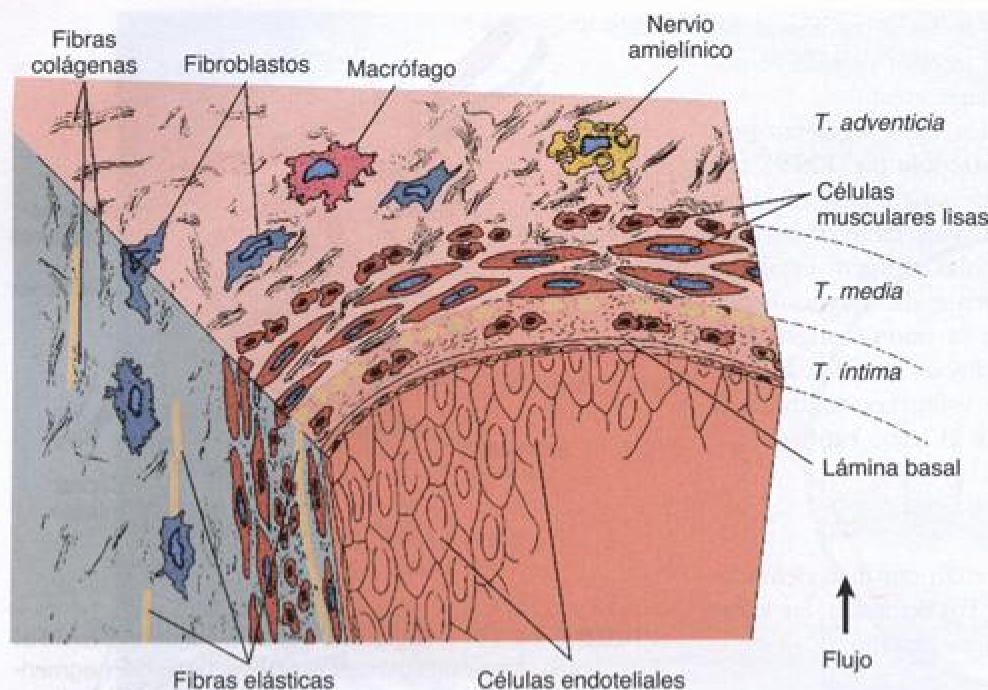


FIGURA 13.20. Diagrama esquemático de la pared de una vena mediana. Se señalan los componentes celulares y extracelulares. Obsérvese que la túnica media contiene varias capas de células musculares lisas de disposición circular entremezcladas con fibras colágenas y elásticas. También hay una capa muscular lisa de disposición longitudinal en el límite entre la túnica media y la túnica adventicia. *T.*, túnica. (Basada en Rhodin JAG. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press, 1980.)

lar en las extremidades inferiores, para impedir el flujo retrógrado de la sangre por acción de la gravedad. Las tres túnicas de la pared venosa son muy obvias en las venas medianas o de mediano calibre (*fig. 13.20*):

- La ***túnica íntima*** consiste en un endotelio con su lámina basal, una capa subendotelial delgada con células musculares lisas ocasionales dispersas entre los elementos del tejido conjuntivo y, en algunos casos, una membrana elástica interna fina.
- La ***túnica media*** de las venas de mediano calibre es mucho más delgada que la misma capa en las arterias medianas. Contiene varios estratos de células musculares lisas de disposición circular entremezcladas con fibras colágenas y elásticas. Además, en el límite con la adventicia puede haber células musculares lisas de disposición longitudinal.
- La ***túnica adventicia*** es típicamente más gruesa que la túnica media y está compuesta por fibras colágenas y redes de fibras elásticas (*fig. 13.21*).

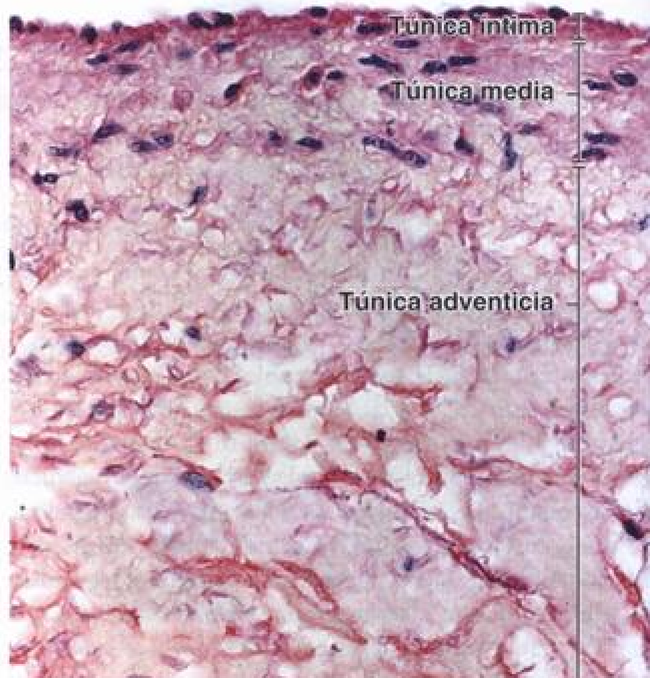


FIGURA 13.21. Microfotografía de la pared de una vena mediana. En esta microfotografía se muestran las tres túnicas en un corte a través de la pared de una vena de mediano calibre. La túnica íntima está compuesta por un endotelio y una capa subendotelial muy delgada de tejido conjuntivo que contiene algunas células musculares lisas. La túnica media consiste en células musculares lisas de disposición circular y en espiral con fibras colágenas y elásticas. Obsérvese la túnica adventicia, que contiene muchas fibras colágenas y algunas fibras elásticas. Los pocos núcleos visibles en esta capa pertenecen a fibroblastos. 360 ×.

Venas grandes

En las venas grandes la túnica media es relativamente delgada y la túnica adventicia es relativamente gruesa

Las venas con un diámetro superior a 10 mm se clasifican como venas grandes. La túnica íntima de estas venas (*fig. 13.22* y lámina 30, p. 427) consiste en un revestimiento endotelial con su lámina basal, una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subendotelial y algunas células musculares lisas. El límite entre la túnica íntima y

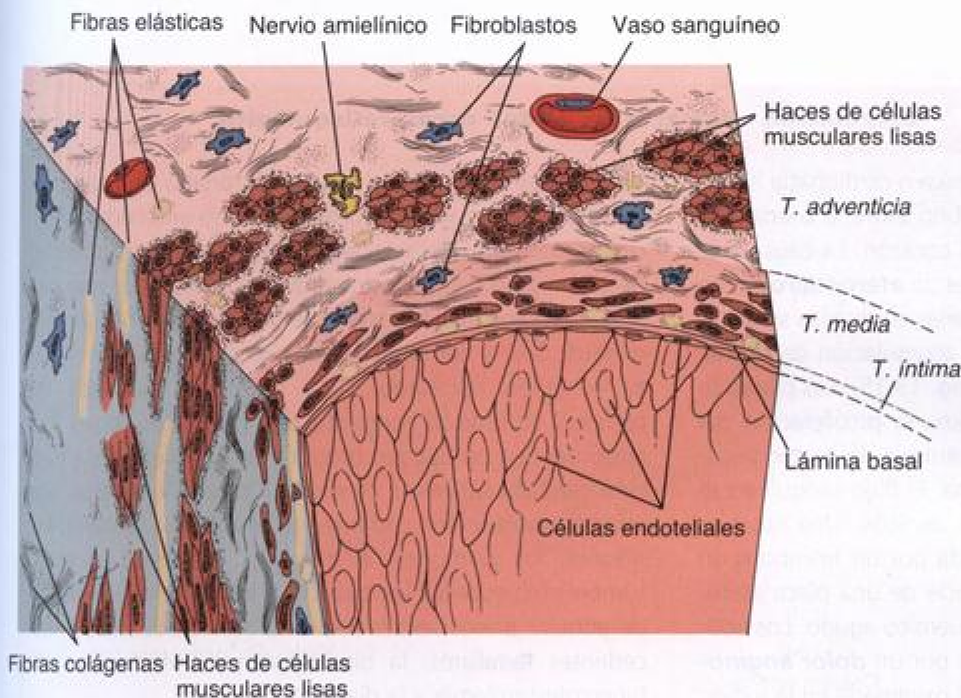


FIGURA 13.22. Diagrama esquemático de la pared de una vena grande. Se señalan los componentes celulares y extracelulares. La túnica íntima consiste en un revestimiento endotelial y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo. La túnica media contiene células musculares lisas de distribución circunferencial. La túnica adventicia, además de su vasto componente de fibras colágenas y elásticas, contiene haces longitudinales de células musculares lisas en el límite con la túnica media. *T.*, túnica. (Basada en Rhodin JAG. Handbook of Physiology. New York: Oxford University Press, 1980.)

la túnica media no suele ser claro y no siempre resulta fácil decidir si las células musculares lisas cercanas al endotelio pertenecen a la primera túnica o a la segunda.

La túnica media es relativamente delgada y contiene células musculares lisas de disposición circunferencial, fibras colágenas y algunos fibroblastos. En algunos animales, pero no en los seres humanos, las células musculares cardíacas se extienden hacia la túnica media de las venas cavas y las venas pulmonares en las cercanías de su unión con el corazón.

La túnica adventicia de las venas grandes (p. ej., de las venas subclavias y las venas cavas) es la capa más gruesa de la pared vascular. Junto con las fibras colágenas, las fibras elásticas y los fibroblastos habituales la túnica adventicia también contiene células musculares lisas de disposición longitudinal.

Venas atípicas

En varios sitios hay venas con una estructura muy atípica. Por ejemplo, los conductos venosos de la cavidad craneana, llamados ***senos venosos durales***, son en esencia espacios amplios en la duramadre que están tapizados por células endoteliales. Las venas de ciertos otros sitios (p. ej., retina, placenta, trabéculas del bazo) también tienen paredes atípicas y se comentan en los capítulos en los que se describen estos órganos.

■ VASOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos transportan líquidos desde los tejidos hacia el torrente sanguíneo

Además de los vasos sanguíneos existe otro grupo de vasos por los cuales circula un líquido llamado ***linfa*** en la mayor parte del organismo. Estos ***vasos linfáticos*** son auxiliares de los vasos sanguíneos pero mientras que estos transportan sangre desde los demás tejidos y hacia ellos, los vasos linfáticos son unidireccionales porque sólo transportan la linfa desde los tejidos hacia la sangre. Los vasos linfáticos de calibre más pequeño se llaman ***capilares linfáticos*** y son especialmente abundantes en el tejido conjuntivo laxo subyacente al epitelio de la piel y de las membranas mucosas. Los capilares linfáticos comienzan como "fondos de saco ciegos" en los lechos microvasculares (véase fig. 13.19) y convergen en vasos de calibre cada vez mayor, llamados ***vasos linfáticos***, que finalmente se reúnen para formar dos conductos principales que desembocan en el torrente sanguíneo a la altura de las grandes venas de la base del cuello. El sitio de desembocadura es el ángulo entre la vena yugular interna y la vena subclavia. El mayor de los vasos linfáticos, que drena una gran parte del organismo y desemboca en el ángulo venoso izquierdo del cuello, es el ***conducto torácico***. El otro conducto principal que drena en el ángulo yugulosubclavio derecho es el ***conducto linfático derecho*** (ex *gran vena linfática*).

Los capilares linfáticos son más permeables que los capilares sanguíneos y recogen el exceso de líquido con proteínas abundantes que hay en los tejidos

Los capilares linfáticos constituyen una parte singular del sistema circulatorio que forma una red de vasos de pequeño calibre en los tejidos. Dada su permeabilidad mayor, los capilares linfáticos son más eficaces que los capilares sanguíneos para extraer el líquido con protei-

Recuadro 13.3 Correlación clínica: enfermedad cardíaca isquémica

La enfermedad cardíaca isquémica o cardiopatía isquémica se define como el desequilibrio entre la oferta y la demanda de sangre oxigenada al corazón. La causa más común de cardiopatía isquémica es la ***aterosclerosis***. En esta enfermedad, la luz de las arterias coronarias se estrecha progresivamente debido a la acumulación de ***placas intimales fibroadiposas*** (véase fig. 13.15). Las placas se forman por el depósito de lípidos, la proliferación del músculo liso y el aumento de la síntesis de proteoglucanos y colágeno dentro de la íntima. El flujo sanguíneo se torna crítico cuando se reduce en un 90%. Una obstrucción repentina de la luz estrechada por un trombo o un émbolo desprendido de la superficie de una placa ateromatosa precipita un accidente isquémico agudo. Los accidentes isquémicos se caracterizan por un ***dolor anginoso*** asociado con la falta de sangre oxigenada en la región del corazón irrigada por el vaso coronario afectado. La trombosis de las arterias coronarias suele anteceder y precipitar un infarto del miocardio, o sea la necrosis (muerte) de una región del músculo cardíaco causada por una disminución repentina e intolerable del aporte de sangre oxigenada. Con el tiempo se forma una cicatriz que reemplaza el tejido lesionado, pero la región infartada no recupera su función contráctil. Los infartos múltiples a lo largo del tiempo pueden producir una pérdida de la función cardíaca suficiente como para causar la muerte. Los infartos también son comunes en el encéfalo, el bazo, los riñones, los pulmones, el intestino, los testículos y en tumores (en especial los ováricos y los uterinos). El riesgo de adquirir aterosclerosis aumenta con la edad, los antecedentes familiares, la hipertensión, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes.

nas abundantes del espacio intercelular. Una vez que el líquido recogido entra en el vaso linfático se denomina linfa. Los vasos linfáticos también sirven como vía de transporte preferencial de proteínas y lípidos que son demasiado grandes para atravesar las fenestraciones de los capilares absortivos del intestino delgado.

Antes de llegar a la sangre la linfa pasa por los ***ganglios linfáticos***, donde es expuesta a las células del sistema inmunitario. Por lo tanto, los vasos linfáticos no sólo sirven como auxiliares de los vasos sanguíneos sino que además representan un componente integral del sistema inmunitario.

Los capilares linfáticos son esencialmente conductos revestidos por endotelio que, a diferencia de los capilares sanguíneos típicos, carecen de una lámina basal continua. Esta lámina basal incompleta podría explicar su gran permeabilidad. Entre la lámina basal incompleta y el colágeno perivascular se extienden filamentos de anclaje. Estos filamentos contribuirían a impedir el colapso de la pared de los vasos en los momentos en que aumenta la presión en los tejidos, como en la inflamación.

Conforme aumenta el calibre de los vasos linfáticos su pared se torna más gruesa. El espesor cada vez mayor es producto del aumento del tejido conjuntivo y de haces de músculo liso. Los vasos linfáticos poseen válvulas que impiden el reflujo de la linfa, con lo que se asegura un flujo unidireccional (lámina 31, fig. 3, p. 429). El sistema vascular linfático carece de una bomba central. El avance de la linfa es lento y está impulsado sobre todo por la compresión de los vasos linfáticos por los músculos esqueléticos contiguos.

14

Sistema linfático

GENERALIDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

A lo largo de la historia se ha notado que las personas que se recobran de ciertas enfermedades, como la varicela, el sarampión o las paperas, adquieren resistencia a la misma enfermedad, es decir que se tornan inmunes. Otra observación de larga data es que la inmunidad es específica, o sea que la inmunidad para la varicela no protege contra el sarampión. También se ha aprendido que el sistema inmunitario puede reaccionar contra el propio cuerpo de la persona y causar enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso, la anemia hemolítica autoinmunitaria, algunas formas de diabetes mellitus y la tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto).

El ***sistema linfático*** consiste en grupos de células, tejidos y órganos que vigilan las superficies corporales y los compartimientos líquidos internos y reaccionan ante la presencia de sustancias potencialmente nocivas. Los ***linfocitos*** son el tipo celular que define el sistema linfático y son las células efectoras en la respuesta del sistema inmunitario a las sustancias nocivas. Este sistema comprende el ***tejido linfático difuso***, los ***nódulos linfáticos***, los ***ganglios linfáticos***, el ***bazo***, la ***médula ósea*** y el ***timo*** (*fig. 14.1*). Los diversos órganos linfáticos y los

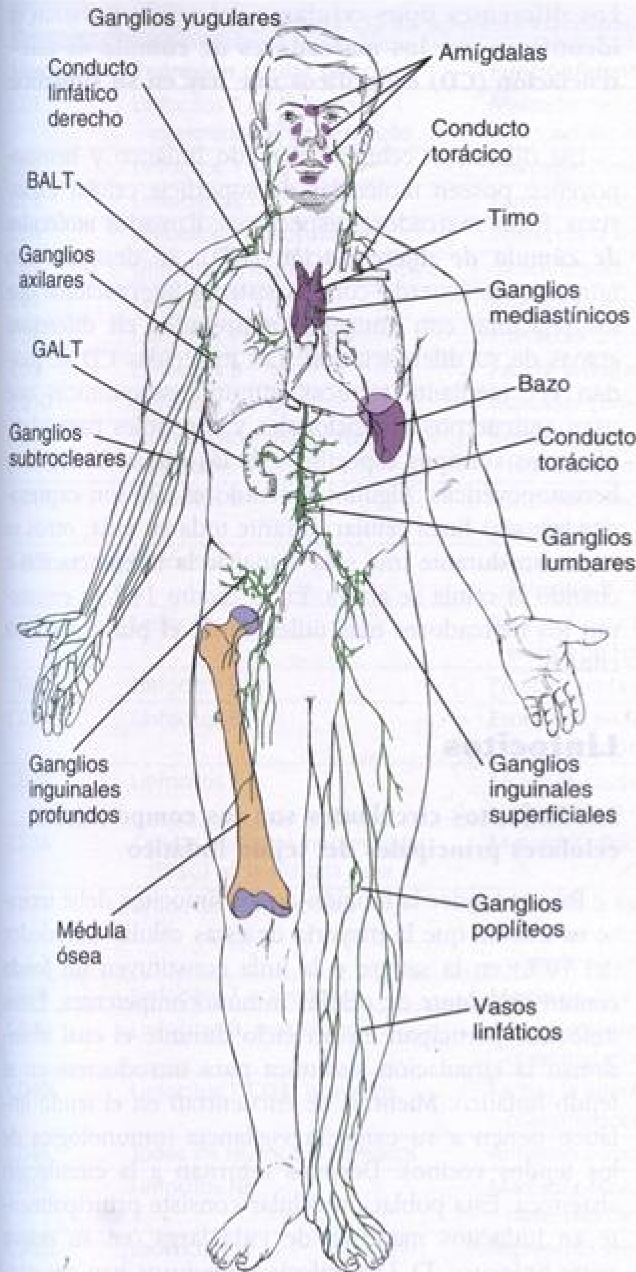


FIGURA 14.1. Esquema general de las estructuras que componen el sistema linfático. Dado que el componente principal de algunos órganos es el tejido linfático, estos se consideran órganos del sistema linfático (bazo, timo, ganglios linfáticos). El tejido linfático también se presenta como parte de otros órganos, a saber, médula ósea roja, nódulos linfáticos del tubo digestivo (amígdalas, apéndice vermiforme, tejido linfático asociado con el intestino GALT) y de las vías respiratorias (tejido linfático asociado con los bronquios BALT) y tejido linfático difuso de las membranas mucosas (tejido linfático asociado con las mucosas MALT) (que no se ilustra en esta figura). Los ganglios linfáticos están dispersos en el trayecto de los vasos linfáticos superficiales (en relación con la piel y la fascia superficial) y profundos (en relación con las arterias principales); al final, los vasos linfáticos desembocan en el torrente sanguíneo a la altura de la grandes venas de la base del cuello. El conducto torácico es el más grande de todos los vasos linfáticos.

tejidos linfáticos a menudo se agrupan colectivamente en lo que se conoce como ***sistema inmunitario.*** Los vasos linfáticos comunican partes del sistema con el sistema vascular sanguíneo.

Los tejidos linfáticos son los sitios donde los linfocitos proliferan, se diferencian y maduran. Además, en el ***timo,*** la ***médula ósea*** y el ***tejido linfático asociado con el intestino*** (*GALT*) los linfocitos se "educan" para reconocer y destruir antígenos específicos. Estos que ahora son ***células inmunocompetentes*** pueden distinguir entre lo ***"propio"*** (moléculas que normalmente están presentes en un organismo) y lo ***"no propio"*** (moléculas extrañas, o sea que su presencia no es normal).

Un antígeno es cualquier sustancia que pueda inducir una respuesta inmunitaria específica

El cuerpo humano está expuesto de manera constante a microorganismos patógenos (causantes de enfermedades) y a agentes nocivos del medio externo (microorganismos infecciosos, toxinas y células y tejidos extraños). Además, en las células pueden ocurrir cambios (como la transformación de células normales en células del cáncer) que les impartan características de células extrañas. Una respuesta inmunitaria se genera contra un ***antígeno*** específico, que puede ser una sustancia soluble (p. ej., una proteína, una toxina o un polisacárido extraño) o un microorganismo infeccioso, un tejido extraño o un tejido transformado. La mayoría de los antígenos tienen que ser "procesados" por las células del sistema inmunitario antes de que otras células puedan establecer la respuesta inmunitaria.

Las respuestas inmunitarias pueden dividirse en defensas inespecíficas (innatas) y específicas (adaptativas)

El organismo posee dos líneas de defensas inmunitarias contra los invasores extraños y las células transformadas.

- ***Inmunidad inespecífica*** o ***innata***. Las defensas inespecíficas preexistentes constituyen la respuesta inmunitaria innata. Estas defensas consisten en: 1) barreras físicas (p. ej., la piel y las membranas mucosas) que impiden la invasión de los tejidos por los microorganismos extraños, 2) defensas químicas (p. ej., pH bajo) que destruyen muchos microorganismos invasores, 3) diversas sustancias de secreción (p. ej., tiocianato en la saliva, lisozimas, interferones, fibronectina y complemento en el suero) que neutralizan las células extrañas y 4) células fagocíticas (p. ej., macrófagos, neutrófilos y monocitos) y linfocitos NK (destructores naturales).
- ***Inmunidad específica*** o ***adaptativa***. Si fallan las defensas inespecíficas el sistema inmunitario provee defensas específicas o adaptativas que atacan a invasores específicos. El contacto inicial con un agente

extraño o antígeno específico inicia una cadena de reacciones en las que participan células efectoras del sistema inmunitario y con frecuencia conduce a un estado de "memoria" inmunológica. Durante las respuestas inmunitarias adaptativas se activan linfocitos B y T específicos para destruir los microorganismos invasores. Se han identificado dos tipos de defensas específicas: la ***respuesta humoral***, cuya consecuencia es la producción de proteínas llamadas ***anticuerpos*** que marcan a los invasores para su destrucción por otras células del sistema inmunitario, y la ***respuesta celular***, en la cual células citotóxicas específicas destruyen las células transformadas y las células infectadas por virus.

CÉLULAS DEL SISTEMA LINFÁTICO

Generalidades

Entre las células del sistema inmunitario se encuentran los linfocitos y diversas células de sostén

Los linfocitos y una gran variedad de células de sostén constituyen las células del sistema inmunitario. Se describen tres tipos principales de linfocitos: los linfocitos B, los linfocitos T y los linfocitos NK. Las células de sostén interaccionan con los linfocitos y cumplen funciones importantes en la presentación de los antígenos a los linfocitos y en la regulación de las respuestas inmunitarias. Estas células comprenden los ***monocitos***, los ***macrófagos***, los ***neutrófilos***, los ***basófilos***, los ***eosinófilos***, las ***células reticulares***, las ***células dendríticas***, las ***células dendríticas foliculares***, las ***células de Langerhans*** y las ***células epiteliorreticulares***. Además, una serie de células epiteliales y estromáticas especializadas proveen el ambiente para que ocurran muchas reacciones inmunitarias mediante la secreción de sustancias específicas que regulan la proliferación, la migración y la activación de las células efectoras y las células de sostén.

En los órganos linfáticos las células de sostén están organizadas en mallas laxas

En los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos y el bazo las ***células reticulares*** y las ***fibras reticulares*** producidas por estas células forman redes complejas. Los linfocitos, los macrófagos, las células dendríticas, las células dendríticas foliculares y otras células del sistema inmunitario se alojan en estas redes y en el tejido conjuntivo laxo del organismo; las células de Langerhans están sólo en los estratos intermedios de la epidermis. En estos sitios cumplen su misión de vigilancia y defensa. En el timo las células epiteliorreticulares forman la malla estructural dentro del tejido. A pesar de su nombre, estas células no producen fibras reticulares ni tienen relación con ellas.

Los diferentes tipos celulares del tejido linfático se identifican por los marcadores de cúmulo de diferenciación (CD) específicos que hay en su superficie

Las diferentes células del tejido linfático y hematopoyético poseen moléculas de superficie celular exclusivas. Estos marcadores específicos, llamados ***moléculas de cúmulo de diferenciación*** (***CD***), se designan con números de acuerdo con un sistema internacional que los relaciona con antígenos expresados en diferentes etapas de su diferenciación. Las moléculas CD se pueden ver mediante técnicas inmunohistoquímicas que usan anticuerpos monoclonales y son útiles para identificar los subtipos específicos de las células linfáticas y hematopoyéticas. Algunos marcadores CD son expresados por una línea celular durante toda su vida; otros se expresan durante una sola etapa de la diferenciación o cuando la célula se activa. En el *cuadro 14.1* se enumeran los marcadores más útiles desde el punto de vista clínico.

Linfocitos

Los linfocitos circulantes son los componentes celulares principales del tejido linfático

Para entender la función de los linfocitos debe tenerse en cuenta que la mayoría de estas células (alrededor del 70%) en la sangre o la linfa constituyen un ***fondo común circulante*** de células inmunocompetentes. Estos linfocitos participan en un ciclo durante el cual abandonan la circulación sistémica para introducirse en el tejido linfático. Mientras se encuentran en el tejido linfático tienen a su cargo la vigilancia inmunológica de los tejidos vecinos. Después retornan a la circulación sistémica. Esta población celular consiste principalmente en linfocitos maduros de vida larga (en su mayor parte linfocitos T). Los linfocitos maduros han desarrollado la capacidad de reconocer antígenos extraños y responder a ellos y están en tránsito desde un sitio del tejido linfático hacia otro.

El 30% restante de los linfocitos de los vasos sanguíneos no circula entre los tejidos linfáticos y el circuito vascular sistémico. Esta población comprende en su mayor parte células inmaduras o linfocitos activados de vida corta cuyo destino es un tejido específico. Estos linfocitos abandonan los capilares y migran directamente hacia los tejidos, en especial hacia el tejido conjuntivo subyacente al epitelio de revestimiento de las mucosas de los aparatos respiratorio, digestivo y urogenital así como hacia los espacios intercelulares de estos epitelios. Desde el punto de vista funcional en el organismo hay tres tipos principales de linfocitos: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK. La clasificación funcional de los linfocitos es independiente de sus características morfológicas (de tamaño).

CUADRO 14.1 Marcadores CD de uso más común en la práctica clínica

Marcador	Expresión celular principal	Función/identidad	Peso molecular (kDa)
CD1	Linfocitos T en la etapa intermedia de su desarrollo	Marcador del desarrollo para linfocitos T y células de Langerhans de la piel	49
CD2	Linfocitos T	Marcador clínico para linfocitos T	50
CD3	Linfocitos T	Forma complejo con el receptor de la célula T (TCR)	100
CD4	Linfocitos T coadyuvantes	Interacciona con moléculas del MHC II	56
CD5	Linfocitos T, algunos linfocitos B	Concentración alta en la leucemia linfocítica crónica	67
CD7	Linfocitos T	Marcador clínico útil para la leucemia de células T	40
CD8	Linfocitos T citotóxicos	Interacciona con moléculas del MHC I	34
CD9	Linfocitos B	Facilita la aglomeración plaquetaria	24
CD10	Linfocitos pre-B	Marcador común para la leucemia linfoblástica aguda	100
CD16	Granulocitos, monocitos, linfocitos NK	Receptor de F_c para IgG aglomerada, media la fagocitosis, marcador clínico para linfocitos NK	27
CD19	Linfocitos B	Marcador clínico para todas las etapas del desarrollo de los linfocitos B	90
CD20	Linfocitos B	Marcador para etapas avanzadas del desarrollo de los linfocitos B	37
CD21	Linfocitos B	Receptor para la proteína C3d del complemento y para el virus de Epstein-Barr	145
CD22	Linfocitos B	Participa en la adhesión de los linfocitos B	140
CD24	Linfocitos B	Expresado en las etapas avanzadas de la diferenciación de los linfocitos B	41
CD28	Linfocitos T	Molécula coestimuladora de linfocitos T que interacciona con CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2)	44
CD34	Células madre pluripotenciales (PPSC) en la médula ósea	Marcador clínico para PPSC y ligando para CD62L	120
CD35	Linfocitos B, monocitos	Promueve la fagocitosis de partículas cubiertas de complemento, se une a las proteínas C3b y C4b del complemento	250
CD38	Linfocitos T activados	Marcador para la activación de los linfocitos T	45
CD40	Linfocitos B, macrófagos	Activo en los linfocitos B en proliferación, molécula coestimuladora para CD40L (CD154)	48
CD40L	Linfocitos T CD4+ activados	Facilita la interacción entre los linfocitos T y B, molécula coestimuladora para CD40	39
CD45	Todos los leucocitos humanos	Antígeno común leucocítico	220
CD56	Linfocitos NK	Marcador clínico para linfocitos NK, isoforma de moléculas de adhesión nerviosas (N-CAM)	135
CD62L	Leucocitos	Representa selectinas, moléculas de adhesión leucocíticas	150
CD80	Linfocitos B, macrófagos, otras APC	Molécula coestimuladora de APC que interacciona con CD28	45
CD86	Linfocitos B activados, macrófagos, otras APC	Molécula coestimuladora de APC que interacciona con CD28	70
CD94	Linfocitos NK	Marcador clínico para linfocitos NK	43

APC, célula presentadora de antígenos; NK, citotóxico o destructor natural

Los linfocitos T se diferencian en el timo y constituyen la mayoría de los linfocitos circulantes

Los ***linfocitos T*** (***células T***) se llaman así porque se diferencian en el timo. Tienen una vida larga e intervienen en la ***inmunidad mediada por células***. Representan del 60 al 80% de los linfocitos circulantes. Los linfocitos T expresan los marcadores CD2, CD3 y CD7 y receptores de las células T (TCR); sin embargo, se subclasifican según tengan o no otros dos marcadores superficiales importantes: CD4 y CD8.

- Los ***linfocitos T CD4+ coadyuvantes*** (***colaboradores*** o ***"helper"***) son linfocitos T que también expresan marcadores CD4. Estas células se subdividen en dos grupos por su capacidad de secretar citocinas (véase p. 444). Los linfocitos T coadyuvantes que sintetizan

interleucina 2 (IL-2), interferón γ (INF-γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) reciben el nombre de ***linfocitos Th1***. Estas células interaccionan con los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (véase más adelante), los linfocitos NK y los macrófagos en las respuestas inmunitarias mediadas por células y son indispensables para el control de los agentes patógenos intracelulares, como los virus y ciertos microorganismos. El otro grupo de linfocitos T coadyuvantes sintetiza IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y su denominación es ***linfocitos Th2***. Interaccionan con los linfocitos B y son indispensables para el inicio de las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos que controlan los agentes patógenos extracelulares.

- Los ***linfocitos T CD8⁺ citotóxicos*** son linfocitos T que también expresan marcadores CD8. Intervienen en la destrucción de otras células diana, como las células infectadas por virus, las células transformadas por cáncer, las células infectadas por microorganismos intracelulares, los parásitos y las células trasplantadas.
- Los ***linfocitos T gamma/delta*** (γδ) constituyen una población pequeña de linfocitos T que no tienen marcador CD8 ni marcador CD4 en su superficie. Estas células se desarrollan en el timo y migran hacia tejidos epiteliales diversos (p. ej., epidermis y epitelio de revestimiento de las mucosas oral, intestinal y vaginal). Una vez que colonizan un tejido epitelial no recirculan entre la sangre y los órganos linfáticos. Los linfocitos T gamma/delta (γδ) tienen una ubicación estratégica en las interfaces entre los medios externo e interno y actúan como la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. Se encuentran con el antígeno en la superficie de las células epiteliales incluso antes de que se introduzca en el organismo.

Los linfocitos B se diferencian en los órganos bursaequivalentes y participan en la inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)

El nombre de los ***linfocitos B*** (***células B***) hace alusión a la *b*olsa de Fabricio, estructura anexa a la cloaca de las aves en la que se los identificó por primera vez como una población separada (p. 436). En los mamíferos, que no poseen bolsa de Fabricio, los linfocitos B se diferencian en órganos bursaequivalentes como la médula ósea o el GALT. Estos linfocitos tienen una vida de duración variable y participan en la síntesis y la secreción de los diversos ***anticuerpos*** circulantes, también llamados ***imunoglobulinas*** (***Ig***), que son las inmunoproteínas asociadas con la ***inmunidad humoral*** (*fig. 14.2* y *cuadro 14.2*). Estas células constituyen entre el 20 y el 30% de los linfocitos circulantes. Además de secretar las inmunoglobulinas circulantes los linfocitos B expresan en su superficie formas de inmunoglobulinas unidas a la membrana denominadas ***receptores de las células B*** (***BCR***), que sirven como sitio de fijación para antígenos específicos. Durante la diferenciación el isotipo del BCR cambia de inmunoglobulina M (IgM) en los linfocitos B inmaduros a inmunoglobulina D (IgD) en las células B maduras. Los linfocitos B también expresan en su superficie las moléculas II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC II). Sus marcadores CD son CD9, CD19, CD20 y CD24.

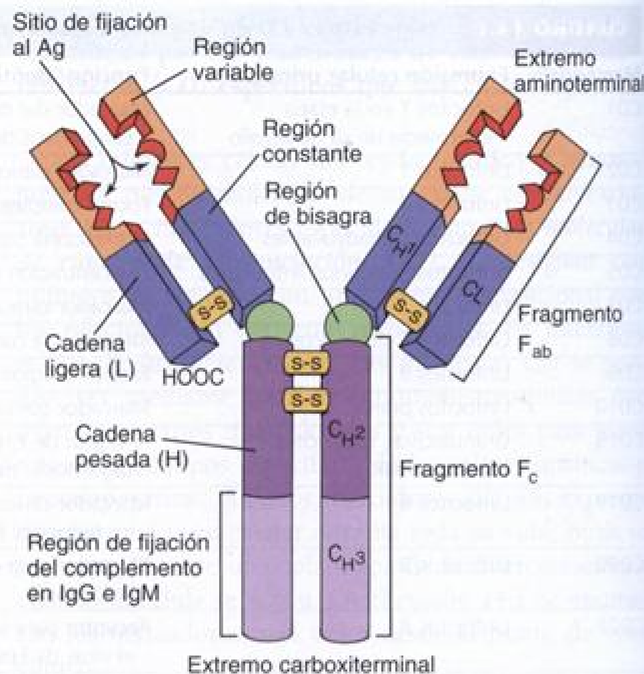


FIGURA 14.2. Diagrama esquemático de una molécula de anticuerpo. Los anticuerpos son moléculas con forma de Y sintetizadas por los plasmocitos. Están compuestos por dos cadenas polipeptídicas pesadas (*H*) y dos cadenas ligeras o livianas (*L*) conectadas por puentes disulfuro (S—S). Tanto las cadenas H como las L están compuestas por regiones o dominios de aminoácidos que son constantes (en el extremo carboxiterminal) o variables (en el extremo aminoterminal) en su secuencia. Los cinco isotipos diferentes de las inmunoglobulinas (*Ig*) (véase el cuadro 14.2) están determinados por el tipo de cadena pesada presente. Una molécula de anticuerpo fija un antígeno (*Ag*) en los dos sitios del extremo aminoterminal donde se asocian entre sí las cadenas pesadas y ligeras. La digestión de una molécula de anticuerpo por la enzima proteolítica papaína escinde la inmunoglobulina en dos fragmentos F_{ab} y un fragmento F_c cristalizable. El fragmento F_c está formado por dos segmentos carboxiterminales de cadenas pesadas (C_H2 y C_H3).

Los linfocitos NK (destructores naturales) no son linfocitos T ni linfocitos B y están especializados para destruir ciertos tipos de dianas celulares

Los ***linfocitos NK*** (***células NK***), que se originan en la misma célula precursora que los linfocitos B y T, reciben su nombre (*n*atural *k*iller) por la capacidad que tie-

CUADRO 14.2 Características de las inmunoglobulinas humanas

Isotipo	Peso molecular (kDa)	Concentración sérica (mg/mL)	Porcentaje de todas las Ig en la sangre del adulto	Células a las que se fijan por su región F_c	Funciones principales
IgG	145	12	85	Macrófagos, linfocitos B, linfocitos NK, neutrófilos, eosinófilos	Ig principal en la respuesta inmunitaria secundaria; tiene la vida media más prolongada de todas las Ig (23 días); activa el complemento; estimula la quimiotaxis; atraviesa la placenta para conferir inmunidad pasiva al neonato
IgM	190 (950)[a]	1	5-10	Linfocitos B	Ig principal producida durante la respuesta inmunitaria primaria; la Ig más eficaz para fijar el complemento; activa los macrófagos; sirve como receptora de Ag en los linfocitos B
IgA	160 (385)[b]	2	5-15	Linfocitos B	Ig presente en varias secreciones del organismo, como lágrimas, calostro, saliva y líquido vaginal; también está presente en las secreciones nasales, bronquiales, intestinales y prostáticas; protege contra la proliferación de microorganismos en estos líquidos y contribuye a la defensa contra microbios y moléculas exógenas que penetran en el organismo a través de los epitelios de revestimiento de estos órganos
IgD	185	0,03	<1	Linfocitos B	Actúa como receptora antigénica (junto con la IgM) en la superficie de los linfocitos B maduros (sólo hay trazas en el suero)
IgE	190	0,0003	<1	Mastocitos, basófilos	Estimula la liberación de histamina, heparina, leucotrienos y factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia por los mastocitos; es responsable de las reacciones de hipersensibilidad anafiláctica; aumenta su concentración en las infestaciones por parásitos

[a]Forma pentamérica de la IgM hallada en el suero.
[b]Forma dimérica de la IgA hallada en el suero.
Ag, antígeno; Ig, inmunoglobulina; NK, citotóxico o destructor natural.

nen de destruir ciertos tipos de células diana. Totalizan alrededor del 5 al 10% de los linfocitos circulantes. No maduran en el timo; sin embargo, durante su desarrollo se programan genéticamente para reconocer células transformadas (es decir, células infectadas por un virus o células del cáncer). Los linfocitos NK destruyen las células diana en una forma semejante a la de los linfocitos T CD8$^+$ citotóxicos. Después del reconocimiento de una célula transformada los linfocitos NK liberan ***perforinas*** y ***granzimas*** (fragmentinas), sustancias que crean canales en la membrana plasmática de la célula, lo cual induce su autodestrucción (un proceso conocido como ***apoptosis***). Entre sus marcadores superficiales específicos están CD16, CD56 y CD94.

Desarrollo y diferenciación de los linfocitos

Los linfocitos sufren diferenciación antígeno-independiente en los órganos linfáticos primarios

En los seres humanos y en otros mamíferos la médula ósea y el GALT (denominados en conjunto ***órganos bursaequivalentes***) y el timo se han identificado como ***órganos linfáticos primarios*** o ***centrales***. Los linfocitos se diferencian en células inmunocompetentes en esos órganos. Al principio los linfocitos son programados genéticamente para que reconozcan un solo antígeno de entre una cantidad casi infinita de antígenos posibles, un proceso denominado ***proliferación y diferenciación antígeno-independiente***. Estas células inmunocompetentes

entran luego en la sangre o la linfa y son transportadas por todo el organismo para que se dispersen en el tejido conjuntivo.

Los linfocitos sufren activación antígeno-dependiente en los órganos linfáticos secundarios

Los linfocitos inmunocompetentes (junto con plasmocitos derivados de linfocitos B y junto con macrófagos) se organizan alrededor de células reticulares y sus fibras reticulares para formar los ***tejidos y órganos linfáticos efectores***, o sea los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos, las amígdalas y el bazo. Dentro de estos ***órganos linfáticos secundarios*** o ***periféricos*** los linfocitos T y B sufren ***activación antígeno-dependiente*** para convertirse en ***linfocitos efectores*** y ***linfocitos con memoria*** (células mnésicas).

Respuestas inmunitarias frente a antígenos

La inflamación es la respuesta inicial frente a un antígeno

La reacción inicial del organismo ante la invasión por un antígeno, sea una molécula extraña o un microorganismo patógeno, es el mecanismo de defensa inespecífico conocido como ***respuesta inflamatoria***. La respuesta inflamatoria puede secuestrar el antígeno, digerirlo físicamente con enzimas secretadas por los neutrófilos o fagocitarlo y degradarlo en el citoplasma de los macrófagos. La degradación de los antígenos por los macrófagos puede conducir a la presentación ulterior de una porción del antígeno a los linfocitos inmunocompetentes para despertar una respuesta inmunitaria específica.

Las respuestas inmunitarias específicas pueden ser primarias o secundarias

Cuando las células inmunocompetentes encuentran un antígeno extraño (p. ej., los antígenos asociados con microorganismos patógenos, trasplantes de tejidos o toxinas) se genera una ***respuesta inmunitaria específica*** contra ese antígeno.

La ***respuesta inmunitaria primaria*** ocurre en el primer encuentro del organismo con un antígeno. Esta respuesta se caracteriza por un período de latencia de varios días antes de que en la sangre puedan detectarse anticuerpos (principalmente IgM) o linfocitos específicos dirigidos contra el antígeno invasor. La primera respuesta a un antígeno es iniciada por un solo linfocito B o por unos pocos linfocitos B que han sido programados genéticamente para responder ante ese antígeno específico. Después de esta respuesta inmunitaria inicial algunos linfocitos B antígeno-específicos permanecen en la circulación como ***células con memoria***.

La ***respuesta inmunitaria secundaria*** suele ser más rápida y más intensa (con una concentración mayor de anticuerpos secretados, por lo general de la clase IgG) que la respuesta primaria porque ya hay linfocitos B con memoria que están programados para responder ante ese antígeno específico. La respuesta secundaria es el fundamento de la mayoría de las inmunizaciones contra las infecciones bacterianas y virales comunes. Algunos antígenos, como la penicilina y las ponzoñas de artrópodos, pueden desencadenar una respuesta inmunitaria secundaria intensa que produzca una ***reacción de hipersensibilidad*** o incluso un shock (choque) anafiláctico (véase el recuadro 14.2). Sin embargo, los anticuerpos en sí mismos no matan ni destruyen a los

Recuadro 14.1 Consideraciones funcionales: origen de las designaciones *linfocito T* y *linfocito B*

A principios de la década de 1960 unos investigadores que usaban embriones de pollo demostraron que la bolsa de Fabricio, una masa de tejido linfático asociado con la cloaca de las aves, era uno de los sitios anatómicos de diferenciación de los linfocitos. Cuando en los embriones de pollo se destruía este tejido (fuese por extirpación quirúrgica o por la administración de dosis altas de testosterona), los pollos adultos eran incapaces de producir anticuerpos, lo que conducía a un trastorno de la inmunidad humoral. En estos pollos también se comprobaba una disminución pronunciada de la cantidad de linfocitos en las regiones bursadependientes específicas del bazo y los ganglios linfáticos. Por lo tanto, estos linfocitos afectados se denominaron ***linfocitos B*** o ***células B***. Los órganos bursaequivalentes en los mamíferos (incluidos los seres humanos) son el GALT y la médula ósea, donde los linfocitos B se diferencian en células inmunocompetentes. En consecuencia, la "B" hace alusión a la ***bolsa de Fabricio*** de las aves o a los ***"órganos bursaequivalentes"*** de los mamíferos.

Otros investigadores que estudiaban ratones neonatos descubrieron que la extirpación del timo causaba deficiencias profundas de las respuestas inmunitarias mediadas por células. El rechazo de la piel trasplantada de un donante heterólogo es un ejemplo de respuesta inmunitaria mediada por células. Los ratones timectomizados exhiben una disminución acentuada de la cantidad de linfocitos en regiones específicas del bazo y de los ganglios linfáticos (regiones timodependientes). Las regiones de falta de linfocitos son diferentes de las que aparecen luego de la destrucción de la bolsa de Fabricio en el pollo. Por lo tanto, estos linfocitos afectados se llamaron ***linfocitos T*** o ***células T***; la "T" hace alusión al ***timo***.

Recuadro 14.2 Correlación clínica: reacciones de hipersensibilidad

Cuando un sujeto es sensibilizado inmunológicamente por la exposición a un antígeno una exposición ulterior puede conducir no sólo a una respuesta secundaria sino también a reacciones que lesionan los tejidos llamadas ***reacciones de hipersensibilidad***. Estas reacciones se comprueban en seres humanos sensibilizados luego de picaduras de insectos o de la inyección de penicilina. Un tipo común de reacción de hipersensibilidad es la reacción alérgica. Ciertos aspectos de una reacción de hipersensibilidad son causados por la desgranulación de los mastocitos inducida por anticuerpos. Los gránulos de los mastocitos contienen histamina, que explica las características violentas de las reacciones de hipersensibilidad. Los eosinófilos son atraídos hacia el sitio de la desgranulación mastocítica, en donde neutralizan los efectos de la histamina. Por eso los eosinófilos se ven con frecuencia en el tejido conjuntivo de los sitios en los que ocurren reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de otro tipo.

antígenos invasores sino que simplemente los marcan para su destrucción por las células del sistema inmunitario.

Los dos tipos de respuestas inmunitarias específicas son la respuesta humoral (mediada por anticuerpos) y la respuesta celular (mediada por células)

En general el encuentro con un antígeno dado desencadena una respuesta que puede ser mediada por anticuerpos (respuesta inmunitaria humoral) o mediada por linfocitos (respuesta inmunitaria celular). No obstante, es típico que participen ambos sistemas inmunitarios (celular y humoral), aunque suele predominar uno de los dos, según el estímulo.

- La ***inmunidad humoral*** está mediada por anticuerpos que actúan en forma directa sobre el agente invasor. Estos anticuerpos son producidos por los linfocitos B y por los plasmocitos derivados de ellos. En algunas enfermedades, por ejemplo el tétanos, una persona no inmune puede convertirse en inmune al recibir una inyección de anticuerpo purificado de la sangre de una persona o un animal inmune. La eficacia de esta transferencia pasiva prueba que el responsable de la protección es el anticuerpo.
- La ***inmunidad celular*** está mediada por linfocitos T específicos que atacan y destruyen las células propias infectadas por virus o las células extrañas. La inmunidad mediada por células es importante en la defensa contra las infecciones por virus, hongos y micobacterias así como contra las células de tumores. La inmunidad celular también es responsable del rechazo de los trasplantes.

Los linfocitos T coadyuvantes y citotóxicos reconocen antígenos que están unidos a moléculas MHC y se fijan a ellos

Para entender cómo se inician las respuestas inmunitarias específicas (respuesta mediada por anticuerpos y respuesta mediada por células) hay que comprender el papel central desempeñado por los linfocitos T coadyuvantes y los linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T coadyuvantes (helper) y los linfocitos T citotóxicos actúan como las "patrullas" del sistema inmunitario. Ambas clases de linfocitos poseen un ***receptor de las células T (TCR)***, una proteína transmembrana cuya porción expuesta está sobre la membrana celular muy cerca del marcador CD3 (*fig. 14.3*). El TCR reconoce al antígeno sólo cuando este se halla adherido a "moléculas de identificación", las ***moléculas del MHC***. Además, los linfocitos T helper sólo pueden reconocer un antígeno cuando se lo "presentan" las llamadas ***células presentadoras de antígenos (APC)***. Los linfocitos T citotóxicos sólo pueden reconocer al antígeno en otras células del organismo, como las células transformadas por cáncer o infectadas por un virus.

Las dos clases de moléculas del MHC exhiben péptidos en la superficie de las células

Las moléculas del MHC exhiben pequeños fragmentos de proteínas extrañas digeridas en la superficie celular. Estas proteínas se unen a las moléculas del MHC dentro de la célula y después son transportadas hacia la superficie celular. Las moléculas del MHC I y del MHC II son los productos de un "supergén" ubicado en el cromosoma 6 humano y conocido como ***complejo génico mayor (o principal) de histocompatibilidad***. La expresión de este complejo génico produce moléculas que son específicas no sólo de la célula individual que las genera sino también del tipo de tejido y del grado de diferenciación celular.

La molécula del ***MHC I*** se expresa en la superficie de todas las células nucleadas y de las plaquetas. Las moléculas del MHC I actúan como diana para permitir la eliminación de células propias anormales (p. ej., células infectadas por virus o células transformadas por cáncer) *y desempeñan esa función al exhibir en su superficie todos los péptidos que son sintetizados activamente por la célula.* En consecuencia, todos los péptidos "propios" endógenos se exhiben en la superficie de cada una de las células del organismo pero los péptidos de virus o específicos de cáncer sólo se exhiben en la superficie de las células infectadas o transformadas (*fig. 14.4*).

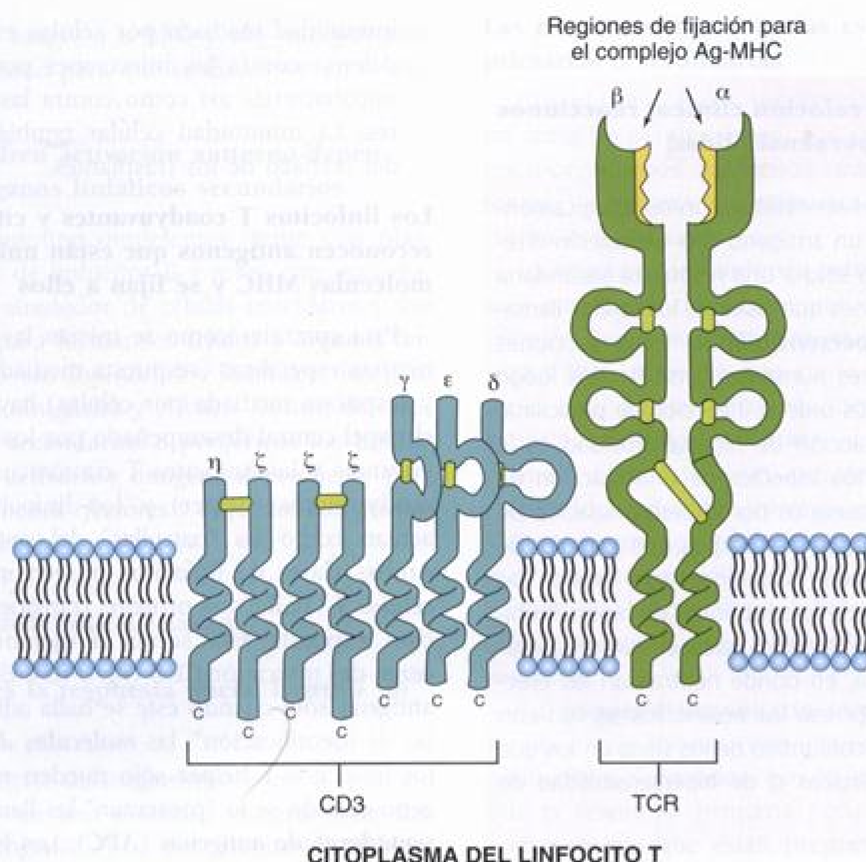


FIGURA 14.3. Diagrama esquemático de la estructura molecular del complejo TCR-CD3. La molécula CD3 consiste en cinco cadenas polipeptídicas diferentes con pesos moleculares que van desde los 16 kDa hasta los 28 kDa. Esta molécula está asociada estrechamente con el receptor de la célula T (*TCR*), que tiene dos cadenas polipeptídicas (α y β). El linfocito T puede activarse luego de la interacción del TCR con un antígeno (*Ag*) exhibido en la superficie de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (*MHC*). Esta interacción transmite las señales al interior de la célula a través de la molécula CD3. Esta señal estimula la secreción de interleucinas desde el linfocito T y las interleucinas estimulan a su vez la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos.

La molécula del ***MHC II*** tiene una distribución limitada (véase fig. 14.4). Se expresa en la superficie de todas las APC y es decisiva en las interacciones inmunitarias. *Las moléculas del MHC II presentan péptidos extraños que han sufrido endocitosis y han sido digeridos parcialmente a los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes.*

Activación de los linfocitos T *y* B

La activación de los linfocitos T requiere la presencia de señales coestimuladoras

Tanto los linfocitos T coadyuvantes como los linfocitos T citotóxicos necesitan dos señales coestimuladoras para activarse por completo y luego diferenciarse y proliferar. La interacción del TCR y las moléculas CD4 y CD8 con el complejo antígeno-MHC se conoce como la ***primera señal***. La ***segunda señal***, que se denomina ***señal coestimuladora***, se logra por la interacción de moléculas de la membrana de los linfocitos T con moléculas superficiales de las APC. Las interacciones más importantes ocurren entre la molécula CD28 expresada en la membrana del linfocito T y la molécula B7 (CD86) expresada en la membrana de la APC. Otro par de señales coestimuladoras se genera por la interacción de CD40L (CD154) en los linfocitos T con CD40 en las APC.

Cuando un linfocito T coadyuvante reconoce un antígeno unido a una molécula del MHC el TCR se adhiere al complejo antígeno-MHC II. La unión del TCR al complejo antígeno-MHC II en presencia de una señal coestimuladora (derivada de la interacción CD28-B7) activa al linfocito T coadyuvante para que libere ***citocinas***, sustancias químicas con propiedades inmunológicas. Las citocinas son proteínas que actúan como moduladores biológicos de las respuestas inmunitarias. Las citocinas específicas secretadas por los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes se llaman ***interleucinas*** (***IL***). Las interleucinas estimulan a otros linfocitos T, a los linfocitos B y a los linfocitos NK para que se diferencien y proliferen.

Cuando un linfocito T citotóxico reconoce un complejo antígeno-MHC I el TCR se adhiere a él. Si hay una

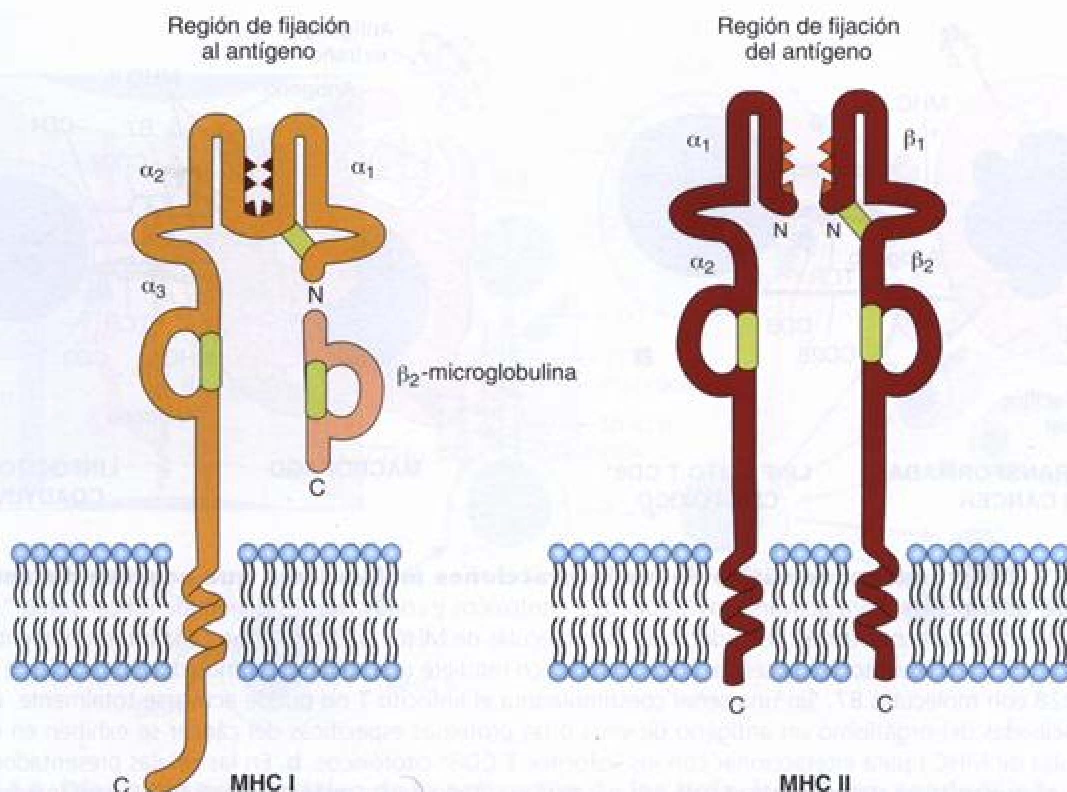


FIGURA 14.4. Diagrama esquemático de la estructura de las moléculas de MHC I y de MHC II. La molécula de MHC I es una glucoproteína que se expresa en la superficie de todas las células nucleadas del organismo y de las plaquetas. Estas moléculas presentan péptidos sintetizados en forma endógena para su reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. Por lo tanto, la molécula de MHC I actúa como la diana para la eliminación de las células propias anormales que produzcan proteínas anómalas (p. ej., las células infectadas por un agente intracelular como un virus o las células que han sido transformadas por el cáncer). La molécula de MHC I consiste en una cadena pesada α (45 kDa) y una cadena polipeptídica más pequeña de β_2-microglobulina (12 kDa) unida en forma no covalente. La β_2-microglobulina promueve la maduración de los linfocitos T y actúa como factor quimiotáctico. La molécula de MHC II también es una glucoproteína pero sólo se expresa en una población celular restringida que está compuesta por las llamadas células presentadoras de antígenos (APC). Las moléculas del MHC II presentan péptidos (extraños) exógenos a los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes. Tienen dos componentes: una cadena α (33 kDa) y una cadena β (29 kDa). Ambas cadenas poseen grupos oligosacáridos.

señal coestimuladora (derivada de la interacción de CD40 y CD40L), el linfocito T citotóxico se activa. Una vez activado, este linfocito también libera citocinas que estimulan a las células para que proliferen y destruyan a las células propias anormales.

Los linfocitos T CD8⁺ están restringidos para MHC I y los linfocitos T CD4⁺ están restringidos para MHC II

Las moléculas del MHC son reconocidas por los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes o por los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos, según la clase (I o II) que participe. Esta presentación restringida de antígenos extraños por las moléculas del MHC a los linfocitos T citotóxicos o a los linfocitos T coadyuvantes es un componente fundamental de la vigilancia inmunológica.

La molécula del MHC I con el antígeno peptídico exhibido en su superficie interacciona sólo con el TCR y la molécula CD8 expresada en los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos; en consecuencia, se dice que estas células están ***restringidas para MHC I.*** Esta interacción permite que los linfocitos T citotóxicos reconozcan células diana infectadas o transformadas (*fig. 14.5a*).

En cambio, la molécula del MHC II con el antígeno peptídico exhibido en su superficie interacciona sólo con el TCR y la molécula CD4 expresada en los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes (fig. 14.5b); por lo tanto, se dice que estas células están ***restringidas para MHC II.*** Las moléculas del MHC II están en las APC, como los macrófagos, cuya función principal es presentar antígenos a los linfocitos T.

Para que los linfocitos B se activen y se diferencien en plasmocitos deben interaccionar con linfocitos T coadyuvantes

Cada linfocito B reacciona sólo con un único antígeno o tipo de sitio antigénico que ha sido programado genéticamente para reconocer. La activación de los lin-

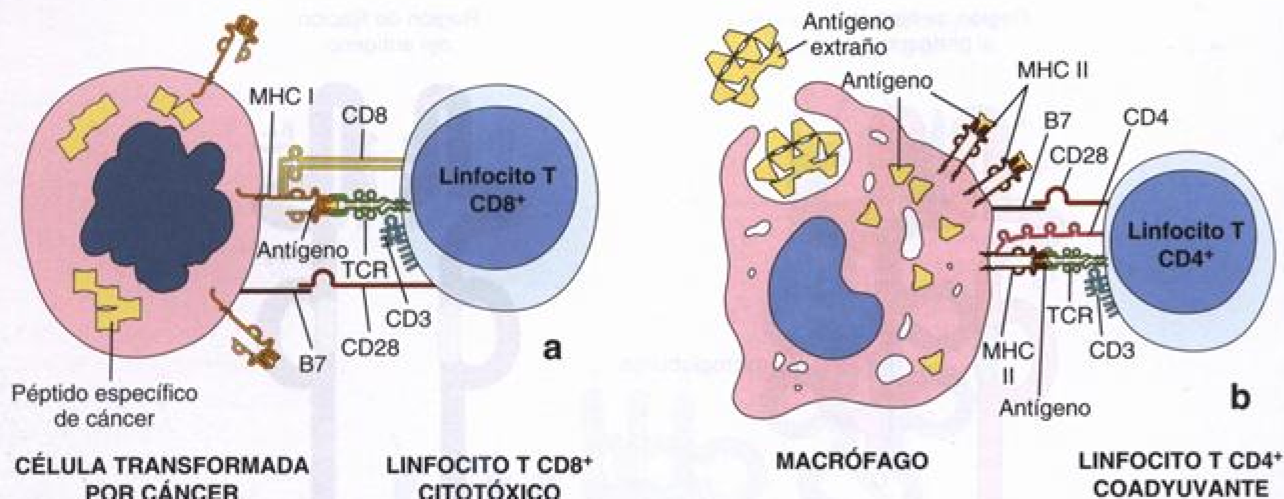


FIGURA 14.5. Diagrama esquemático de las interacciones moleculares que ocurren durante la presentación de antígenos. Para activarse los linfocitos T citotóxicos y coadyuvantes deben identificar como "no propio" el antígeno presentado y reconocer la clase adecuada de moléculas de MHC. Obsérvese que cada interacción entre un complejo antígeno-MHC y su receptor de la célula T (*TCR*) específico requiere una señal coestimuladora proveniente de la interacción de CD28 con moléculas B7. Sin una señal coestimuladora el linfocito T no puede activarse totalmente. **a.** En todas las células nucleadas del organismo un antígeno de virus o las proteínas específicas del cáncer se exhiben en el contexto de las moléculas de MHC I para interaccionar con los linfocitos T CD8+ citotóxicos. **b.** En las células presentadoras de antígenos (p. ej., macrófagos) el antígeno extraño se exhibe en el contexto de las moléculas de MHC II para interaccionar con un linfocito T CD4+ coadyuvante.

focitos B necesita dos señales. Una deriva de la interacción entre los BCR y el antígeno. Las moléculas antigénicas fijadas se incorporan al linfocito B por endocitosis mediada por receptores y luego fragmentos del antígeno se exhiben en la superficie celular con la ayuda de las moléculas del MHC II. Los linfocitos T coadyuvantes con TCR complementarios se unen al linfocito B y proveen la segunda señal coestimuladora. Esta suele comprender la reacción de moléculas CD40 en la superficie de un linfocito B con sus ligandos (CD40L o CD154) en la superficie de un linfocito T coadyuvante. Estas interacciones completan el proceso de activación de un linfocito B e inducen en un linfocito T participante la secreción de citocinas específicas que estimulan las mitosis y la diferenciación de un linfocito B. Los detalles de la activación de los linfocitos B se ilustran en la *figura 14.6*. Los linfocitos B activados se diferencian en:

- *Plasmocitos*, que sintetizan y secretan un anticuerpo específico. Durante este proceso los linfocitos B activados sufren un cambio: en lugar de sintetizar sus BCR como proteínas integrales de la membrana pasan a producir una versión soluble, que recibe el nombre de anticuerpos.
- *Linfocitos B con memoria*, que responden con una rapidez mayor ante el siguiente encuentro con el mismo antígeno.

El anticuerpo específico producido por el plasmocito se une al antígeno estimulador para formar un ***complejo antígeno-anticuerpo***. Estos complejos se eliminan de varias maneras, entre ellas la destrucción por linfocitos NK y la fagocitosis por macrófagos y eosinófilos.

En la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), las moléculas de IgG dirigen a los linfocitos NK hacia sus dianas

Las membranas de varias células (entre ellas los linfocitos NK, los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos) poseen receptores de F_c inmunoglobulínico y pueden destruir ciertas dianas celulares. Los linfocitos NK reconocen la región F_c de los anticuerpos y atacan y destruyen preferencialmente las células diana, en general las cubiertas con anticuerpos IgG (*fig. 14.7*). El reconocimiento y la destrucción ulterior de las dianas celulares cubiertas de anticuerpo por los linfocitos NK recibe el nombre de ***citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos*** (*ADCC*). En la ADCC los anticuerpos que cubren las células diana con frecuencia incluyen anticuerpos específicos de tumores. Esta unión (a través de la región F_c) causa la apoptosis y la lisis de la célula diana.

Si el antígeno es una bacteria, el complejo antígeno-anticuerpo también puede activar un sistema de proteínas plasmáticas llamado ***sistema del complemento*** y determinar que uno de sus componentes, en general

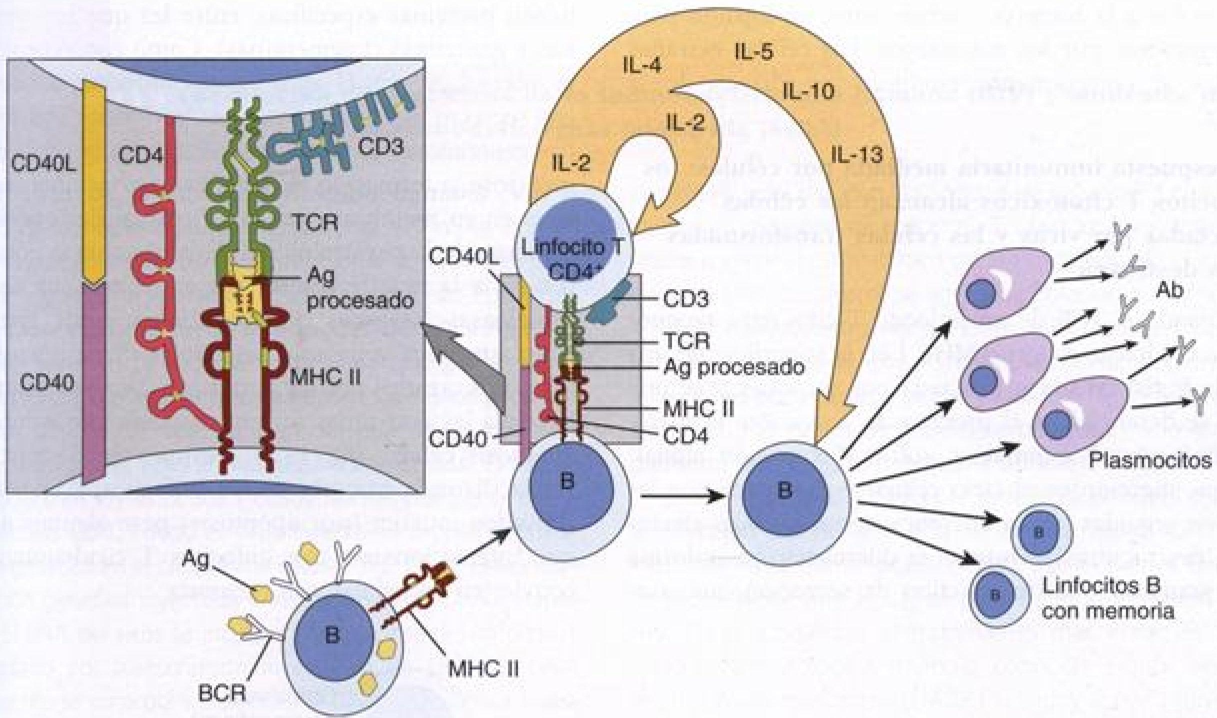


FIGURA 14.6. Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos B que conduce a la formación de plasmocitos y linfocitos B con memoria. Los linfocitos B se activan por la unión del antígeno (*Ag*) a los receptores de las células B (*BCR*; anticuerpos unidos a la membrana) expresados en su superficie. Como célula presentadora de antígenos el linfocito B internaliza el complejo antígeno-BCR, digiere parcialmente el antígeno y luego exhibe partes de él en la superficie de sus propias moléculas de MHC II. El receptor de la célula T (*TCR*) en un linfocito T CD4+ coadyuvante (linfocito Th2) reconoce tanto el antígeno como la molécula de MHC II y así se activa el linfocito. El linfocito T CD4+ coadyuvante activado libera las interleucinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que promueven las mitosis y la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos y células B con memoria. Obsérvese el complejo de moléculas coestimuladoras entre los linfocitos B y T. *Ab,* anticuerpo.

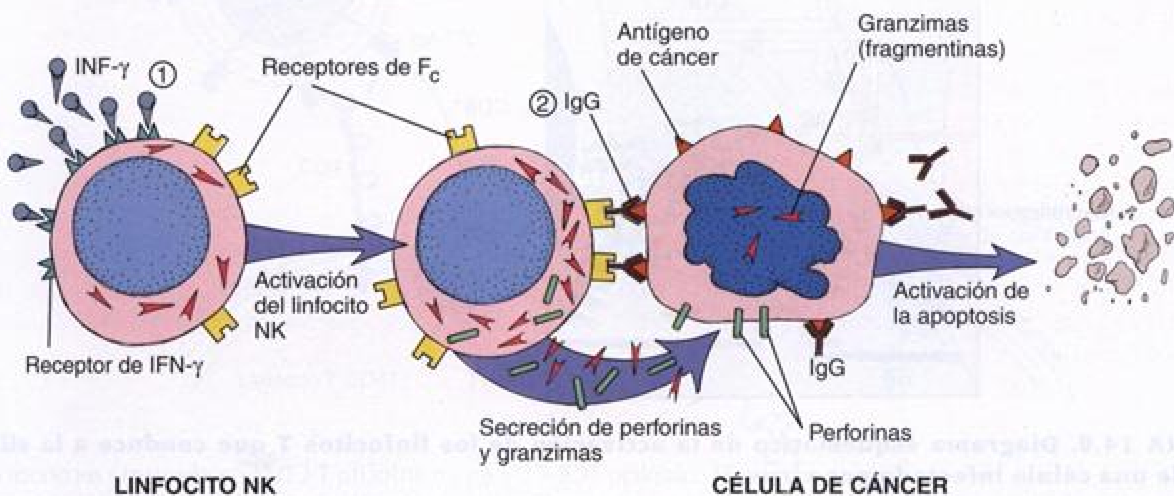


FIGURA 14.7. Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos NK que conduce a la destrucción de una célula transformada (célula de cáncer) por citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La reacción de ADCC comprende 1) la activación de los linfocitos NK por la unión de interferón γ (*IFN-γ*), un poderoso activador de células NK, al receptor en su superficie celular (receptor de IFN-γ) y 2) la unión de una célula diana cubierta de anticuerpo o anticuerpo y complemento a un linfocito NK portador de receptores para F_c. Estas reacciones inducen la apoptosis o la lisis de la célula diana, por lo general a través de la acción de anticuerpos específicos de tumores o la acción de perforinas y granzimas (fragmentinas) secretadas por los linfocitos NK activados.

C3, se fije a la bacteria y actúe como un ligando para su fagocitosis por los macrófagos. Las células extrañas unidas al complemento también son dianas de la ADCC.

La respuesta inmunitaria mediada por células: los linfocitos T citotóxicos alcanzan las células infectadas por virus y las células transformadas y las destruyen

Cuando el TCR de un linfocito T citotóxico reconoce un complejo antígeno-MHC I en la superficie de una célula transformada o infectada por un virus y se une a él, se desencadena el proceso de activación. Primero, los linfocitos T citotóxicos sufren "expansión clonal" porque ingresan en el ciclo celular y prosiguen con las mitosis seguidas por la diferenciación en células efectoras ("destructoras"). Durante la diferenciación se forma una gran cantidad de vesículas de secreción que contienen proteínas específicas, entre las que hay perforinas y granzimas (fragmentinas). Como consecuencia de la interacción con el antígeno los linfocitos T citotóxicos secretan estas proteínas. Las perforinas son proteínas generadoras de poros que entran en la célula diana mediante la formación de canales transmembrana anulares en su membrana celular. Estos canales causan un aumento de la permeabilidad de la membrana que contribuye a la muerte celular. Las granzimas son serinoproteinasas exógenas que se liberan desde gránulos citoplasmáticos y pasan a las células diana a través de los poros creados por las perforinas. Una vez dentro de la célula las granzimas activan caspasas que inducen la apoptosis celular (*fig. 14.8*). Después de destruir a la célula diana la mayoría de los linfocitos T citotóxicos activados mueren (por apoptosis) pero algunos de los que interaccionaron con linfocitos T coadyuvantes se convierten en células con memoria.

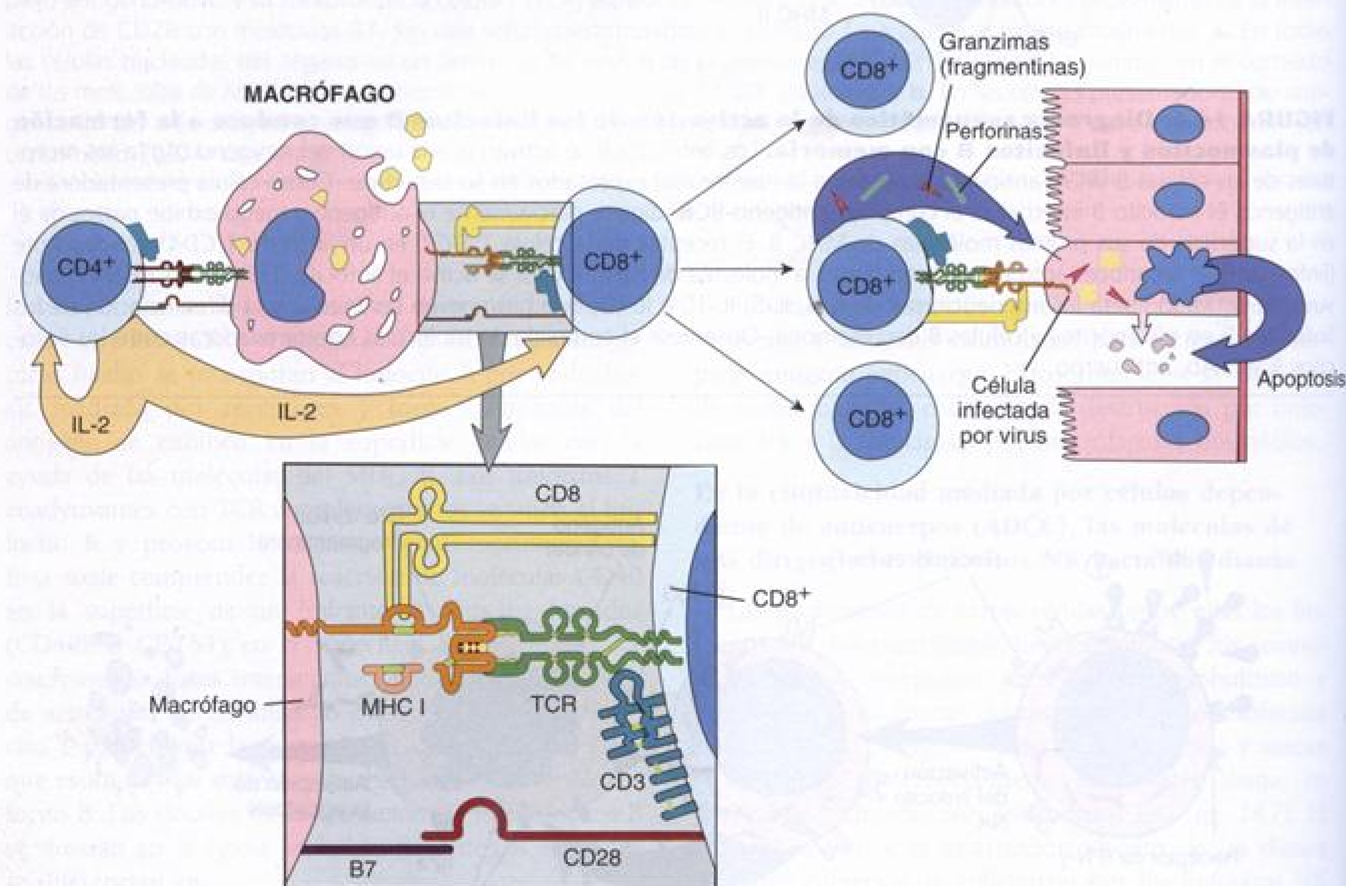


FIGURA 14.8. Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos T que conduce a la eliminación de una célula infectada por virus. El complejo TCR-CD3 en un linfocito T CD4+ coadyuvante reconoce el antígeno extraño exhibido en una molécula de MHC II en la superficie de un macrófago. Este reconocimiento desencadena una respuesta rápida de los linfocitos B y la liberación de interleucina-2 (*IL-2*). El mismo macrófago también expresa moléculas de MHC I (como todas las demás células del organismo) que interaccionan con el TCR adecuado en la superficie de un linfocito T CD8+ citotóxico. El linfocito T CD8+ citotóxico también posee receptores de IL-2. La unión de IL-2 a estos receptores estimula a la célula para que se divida y se diferencie. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos nuevos migran hacia el sitio de la infección usada por el virus. Allí los TCR reconocen los antígenos del virus exhibidos en la superficie de las moléculas de MHC I de las células infectadas. Después de reconocer con éxito estas proteínas "no propias" los linfocitos T CD8+ citotóxicos secretan perforinas y granzimas que destruyen las células infectadas.

Recuadro 14.3 Correlación clínica: virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El ***virus de la inmunodeficiencia humana*** (***VIH*** o ***HIV***, de la nomenclatura internacional en inglés *h*uman *i*mmunodeficiency *v*irus) es un retrovirus de RNA que contiene una enzima llamada transcriptasa inversa. Este virus, que causa el ***síndrome de inmunodeficiencia adquirida*** (***sida***), tiene un período de incubación que puede durar hasta 11 años antes de que aparezcan los signos y los síntomas clínicos del sida. La gran mayoría de las personas infectadas por el virus al final desarrollan el sida. El HIV se introduce en los linfocitos T coadyuvantes porque se une a moléculas CD4. Luego el virus inyecta su propia información genética en el citoplasma celular (*fig. 14.9*). Esta información genética inyectada consiste en RNA monocatenario. El RNA del virus se incorpora al genoma del linfocito T infectado por transcripción inversa en un DNA. El DNA transcrito se incorpora entonces al DNA de la célula huésped. Después el linfocito T elabora copias del virus que abandonan la célula por exocitosis. Más tarde estas partículas de HIV infectan otros linfocitos T coadyuvantes. El sistema inmunitario responde a esta situación con la producción de linfocitos T CD8⁺ citotóxicos y anticuerpos dirigidos contra la partículas del virus. Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos destruyen los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes infectados por el HIV y así reducen la cantidad de linfocitos T coadyuvantes (el recuento de linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes se utiliza como indicador clínico de la progresión de la infección por HIV). Conforme se agota la población de linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes las personas infectadas se tornan incapaces de generar una respuesta inmunitaria contra las infecciones bacterianas o virales y habitualmente mueren a causa de infecciones secundarias producidas por microorganismos oportunistas o debido a tumores malignos.

El tratamiento anti-HIV es la estrategia principal contra la infección por HIV y el sida. La azidotimidina (AZT), un inhibidor de la transcriptasa inversa, fue el primer fármaco prometedor que se utilizó para tratar la infección por HIV. En la actualidad el tratamiento más eficaz es una terapia farmacológica múltiple conocida como terapia antirretroviral muy activa (HAART = *h*ighly *a*ctive *a*nti*r*etroviral *t*herapy), que se basa en una combinación de varios agentes quimioterápicos. Estos agentes comprenden inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la transcriptasa inversa e inhibidores de proteasas del HIV. La HAART ofrece varias ventajas respecto de la monoterapia, como acción sinérgica de las dosis, reducción de los efectos colaterales y disminución de la resistencia a los fármacos.

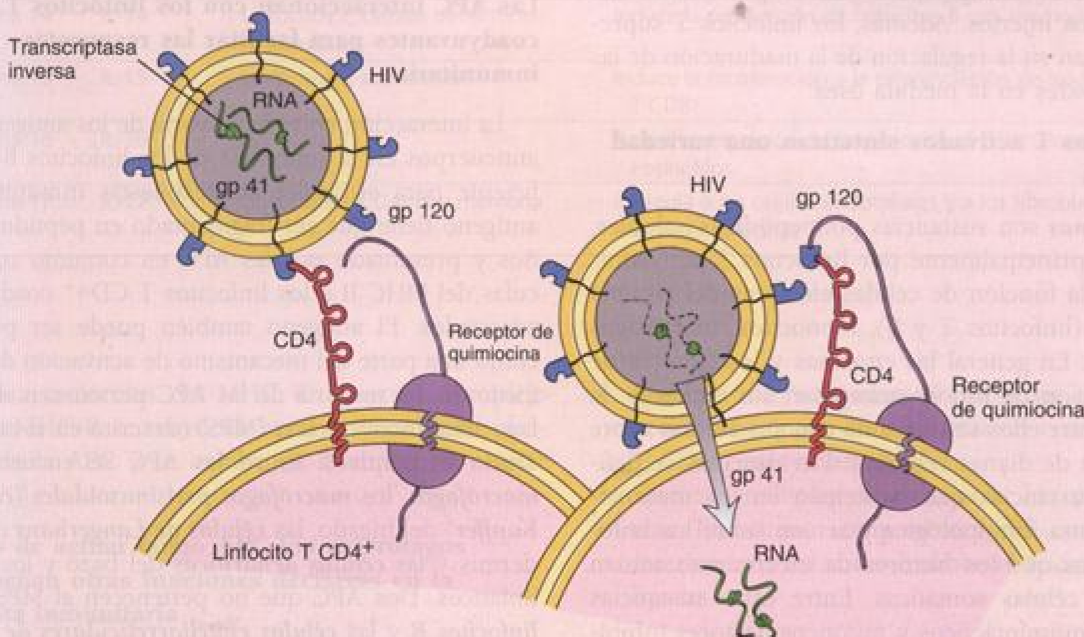


FIGURA 14.9. Diagrama esquemático de la interacción entre el HIV y el linfocito T CD4⁺ coadyuvante. El virus de la inmunodeficiencia humana (*HIV*) es el virus de RNA que causa el sida. Este agente contiene la enzima transcriptasa inversa. El virus se introduce en el linfocito T CD4⁺ coadyuvante al unirse a la molécula CD4 e inyectar su información genética en el citoplasma celular. Moléculas accesorias de la superficie celular, como la gp120, ayudan a que el virus entre en la célula. Estas proteínas interaccionan con las moléculas CD4. La información genética inyectada se incorpora al genoma de la célula huésped a través de la transcripción inversa del RNA en un DNA. Este DNA que contiene información del virus se incorpora después al DNA del huésped.

Los linfocitos T $CD4^+CD25^+$ supresores inhiben las respuestas inmunitarias de otros linfocitos

Una vez que las reacciones inmunitarias se inician por el contacto con el antígeno el sistema inmunitario es capaz de controlar la magnitud de esta respuesta y de terminarla en el transcurso del tiempo. Ciertos linfocitos T llamados ***linfocitos T supresores*** disminuyen o suprimen las respuestas de los otros linfocitos al antígeno. La caracterización de estas células ha resultado difícil; sin embargo, varios estudios recientes han demostrado convincentemente que estas células pertenecen a la población de los linfocitos T $CD4^+$ que coexpresan la proteína marcadora CD25. Los linfocitos T $CD4^+CD25^+$ supresores se originan en el timo y constituyen más o menos el 5% de la población total de los linfocitos T. Secretan citocinas, como IL-10 y factor de crecimiento transformante β (TGF-β), este último un supresor potente de la proliferación de clases específicas de células efectoras T y B.

Los linfocitos T supresores disminuyen o suprimen la formación de anticuerpos por los linfocitos B y también reducen la capacidad de los linfocitos T citotóxicos para desarrollar una respuesta inmunitaria mediada por células. Cumplen funciones importantes en las reacciones de hipersensibilidad retardada (reacciones alérgicas) al inhibir las respuestas a los antígenos que ingresan en el organismo a través de la piel o las mucosas. También son importantes en la prevención del rechazo de los injertos. Además, los linfocitos T supresores actuarían en la regulación de la maduración de las células eritroides en la médula ósea.

Los linfocitos T activados sintetizan una variedad de citocinas

Las ***citocinas*** son sustancias polipeptídicas solubles, sintetizadas principalmente por linfocitos T activados, que afectan la función de células efectoras del sistema inmunitario (linfocitos T y B), monocitos, macrófagos y otras APC. En general las citocinas y los factores de crecimiento son de índole semejante; sin embargo, la distinción entre ellos se relaciona con sus efectos sobre su población de dianas celulares. Las citocinas se definen como sustancias que participan en los mecanismos de defensa inmunológica y actúan sobre los linfocitos mientras que los factores de crecimiento actúan sobre otras células somáticas. Entre estas sustancias hay agentes quimiotácticos y mitóticos, factores inhibidores de la migración, interferón e interleucinas. Las citocinas sirven como mensajeros químicos entre las células del sistema inmunitario y actúan localmente sobre la misma célula que las secretó (control autocrino) o sobre células vecinas (control paracrino). De manera semejante a las hormonas, también comunicarían el estado del sistema inmunitario a células en otros sistemas (p. ej., sistema nervioso central, sistema endocrino y sistema hemopoyético). Las citocinas actúan a través de receptores específicos. En consecuencia, las células reguladas por las citocinas poseen receptores citocínicos.

La interleucinas son sintetizadas en su mayor parte por los linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes y en menor medida por los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales. Las interleucinas promueven el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T, los linfocitos B y las células hematopoyéticas. En la actualidad se conocen más de 29 interleucinas. La interleucina-2 fue la primera citocina que se descubrió y caracterizó. En varios trastornos inmunodeficitarios, en la sepsis bacteriana, en ciertos cánceres linfoides y en enfermedades autoinmunitarias se han identificado mutaciones en los genes codificadores de varios receptores de citocinas. Por ejemplo, las personas con una mutación en el gen del receptor de la IL-2 no pueden generar una respuesta inmunitaria eficaz contra las infecciones micobacterianas. Las citocinas se han utilizado con resultados prometedores para impedir el rechazo de los trasplantes, revertir las deficiencias celulares después de la quimioterapia y la radioterapia y tratar ciertos cánceres. Las funciones principales de las interleucinas conocidas se reseñan en el *cuadro 14.3*.

Células presentadoras de antígenos

Las APC interaccionan con los linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes para facilitar las respuestas inmunitarias

La interacción entre la mayoría de los antígenos y los anticuerpos en la superficie de los linfocitos B es insuficiente para estimular las respuestas inmunitarias. El antígeno tiene que ser fragmentado en péptidos pequeños y presentado por las APC en conjunto con moléculas del MHC II a los linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes adecuados. El antígeno también puede ser procesado como una parte del mecanismo de activación de los linfocitos B. La mayoría de las APC pertenecen al sistema fagocítico mononuclear (MPS) (descrito en el capítulo 6, Tejido conjuntivo). Entre las APC se encuentran los ***macrófagos***, los ***macrófagos perisinusoidales*** (***células de Kupffer***) del hígado, las ***células de Langerhans*** de la epidermis y las ***células dendríticas*** del bazo y los ganglios linfáticos. Dos APC que no pertenecen al MPS son los ***linfocitos B*** y las ***células epiteliorreticulares de los tipos II y III*** del timo.

Para presentar un antígeno a un linfocito T coadyuvante la APC primero procesa intracelularmente el antígeno y luego exhibe los péptidos antigénicos en su superficie. El procesamiento de los antígenos comienza cuando la APC incorpora el antígeno por endocitosis y lo descompone en péptidos de 8 a 10 aminoácidos. En el compartimiento endosómico de la APC los péptidos

CUADRO 14.3	Características de las interleucinas		
Nombre	**Símbolo**	**Fuente**	**Funciones principales**
Interleucina 1	IL-1	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Estimula diversas células en la respuesta inflamatoria; induce hipertermia; facilita la proliferación de los linfocitos T $CD4^+$ y la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B
Interleucina 2	IL-2	Linfocitos T $CD4^+$	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ y en menor medida de los linfocitos T $CD8^+$, los linfocitos B y los linfocitos NK
Interleucina 3	IL-3	Linfocitos T $CD4^+$	Induce la proliferación de las células madre hematopoyéticas
Interleucina 4	IL-4	Linfocitos T $CD4^+$, mastocitos	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B y de los linfocitos T $CD4^+$; activa los macrófagos; promueve la síntesis de IgE e IgG
Interleucina 5	IL-5	Linfocitos T $CD4^+$	Induce la proliferación y la diferenciación de los eosinófilos; estimula a los linfocitos B para que secreten IgA
Interleucina 6	IL-6	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T	Estimula la diferenciación de las células hematopoyéticas; induce la proliferación de los linfocitos B activados
Interleucina 7	IL-7	Células adventicias de la médula ósea	Estimula la proliferación y la diferenciación de los progenitores de los linfocitos T y B
Interleucina 8	IL-8	Macrófagos, células endoteliales	Actúa como factor quimiotáctico sobre los linfocitos T y los neutrófilos
Interleucina 9	IL-9	Linfocitos T $CD4^+$	Facilita la proliferación de los linfocitos T $CD4^+$ (pero no de los linfocitos T $CD8^+$); estimula la proliferación de las células hematopoyéticas; activa los mastocitos
Interleucina 10	IL-10	Macrófagos, linfocitos T	Actúa sobre los linfocitos T como un factor inhibidor de la síntesis de citocinas; inhibe las funciones de los macrófagos
Interleucina 11	IL-11	Macrófagos	Facilita la proliferación de células hematopoyéticas, en su mayoría megacariocitos
Interleucina 12	IL-12	Linfocitos T	Estimula la proliferación de los linfocitos NK, los linfocitos T $CD4^+$ y los linfocitos T $CD8^+$
Interleucina 13	IL-13	Linfocitos T	Modula las respuestas de los linfocitos B y promueve la síntesis de IgE
Interleucina 14	IL-14	Linfocitos T, células dendríticas foliculares	Induce la producción de linfocitos B con memoria
Interleucina 15	IL-15	Linfocitos T, monocitos	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$
Interleucina 16	IL-16	Linfocitos T	Activa la migración de los linfocitos T $CD8^+$, los monocitos y los eosinófilos
Interleucina 17	IL-17	Linfocitos T $CD4^+$ con memoria	Estimula a las células endoteliales y a los fibroblastos para que secreten citocinas

se unen a moléculas del MHC II. Luego el complejo antígeno-MHC II se transloca hacia la membrana plasmática de la APC y se exhibe en la superficie celular (*fig. 14.10*).

Además de actuar como APC los macrófagos desempeñan otras funciones decisivas en la respuesta inmunitaria

Además de presentar antígenos a los linfocitos T y B los macrófagos cumplen otras funciones importantes, si bien inespecíficas, en la respuesta inmunitaria:

- Incorporan por endocitosis y degradan parcialmente los antígenos proteicos y polisacáridos antes de presentarlos en conjunto con las moléculas del MHC II a los linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes.
- Digieren microorganismos patógenos a través de la acción lisosómica en combinación con los linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes.
- Secretan múltiples citocinas entre las que se encuentran linfocinas, componentes del complemento e interleucinas así como hidrolasas ácidas, proteasas y lipasas.

Después del contacto con un antígeno los macrófagos sufren un proceso de activación que se caracteriza por múltiples cambios morfológicos y funcionales. El macrófago aumenta de tamaño y también aumenta la cantidad de lisosomas y vacuolas citoplasmáticas. El macrófago activado se torna ávidamente fagocítico e incrementa su capacidad de lisar los microorganismos patógenos fagocitados (*fig. 14.11*).

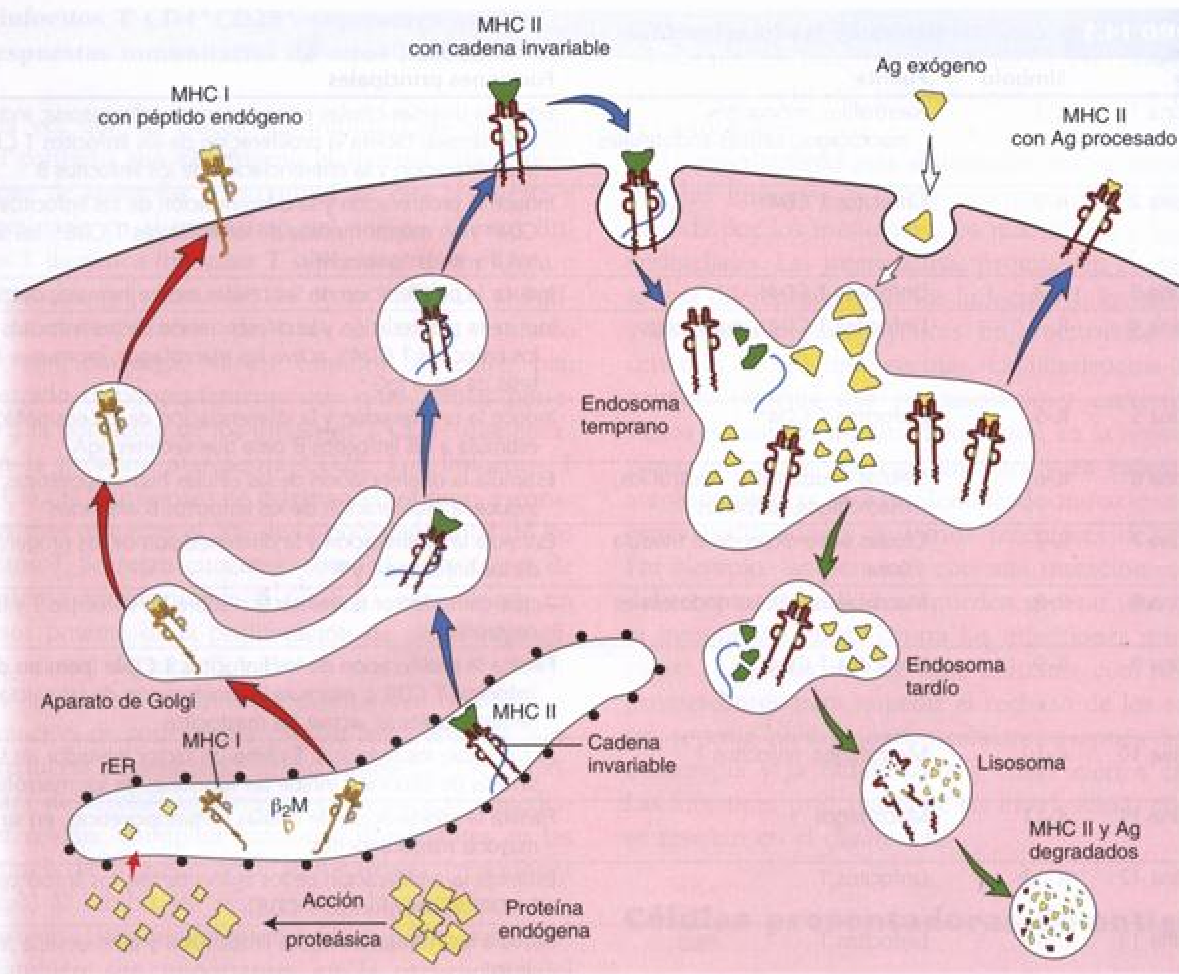


FIGURA 14.10. Diagrama esquemático de los mecanismos de procesamiento en la síntesis de MHC I y MHC II y la presentación de antígenos. Durante el procesamiento y la presentación de antígeno (*Ag*) citoplasmático para las moléculas de MHC I (*mecanismo señalado por las flechas rojas*) los antígenos proteicos en el citoplasma son degradados por proteasas en fragmentos de 8 a 10 aminoácidos que luego se introducen en el retículo endoplasmático rugoso (*RER*). En el RER las cadenas α recién sintetizadas de las moléculas de MHC I interaccionan tanto con el antígeno procesado como con β_2-microglobulina (*β_2-M*) y forman un complejo estable. Este complejo abandona el RER por la vía secretora típica a través del aparato de Golgi. El complejo antígeno-MHC I se exhibe en la superficie celular, donde queda disponible para su reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. Las moléculas de MHC II se arman en el RER y luego se unen a una cadena invariable que bloquea el sitio de fijación para el antígeno. En este momento la molécula de MHC II y la cadena invariable se secretan hacia la superficie celular (*mecanismo señalado por las flechas azules*). Después de una permanencia corta en la superficie de la célula la molécula de MHC II y la cadena invariable sufren endocitosis y dentro de un endosoma temprano la cadena invariable se degrada. El antígeno extraño (exógeno) sufre endocitosis y es digerido parcialmente por degradación proteolítica en los endosomas (*mecanismo señalado por las flechas blancas*). Ahora la molécula de MHC II puede fijar el antígeno extraño procesado y retornar con él a la superficie de la célula. En la superficie celular el complejo antígeno-MHC II es reconocido por los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes, lo que inicia la respuesta inmunitaria. Si la molécula de MHC II no consigue capturar el antígeno este será degradado en el compartimiento lisosómico (*mecanismo señalado por las flechas verdes*).

Los macrófagos activados destruyen las bacterias y los antígenos extraños que han fagocitado

Los macrófagos también cumplen una función importantísima al secuestrar y eliminar materiales extraños y microorganismos que no despiertan una respuesta inmunitaria o que son fagocitados pero no digeridos. Aquí se incluyen partículas orgánicas e inorgánicas (p. ej., partículas de carbón), pigmento (p. ej., de los tatuajes), celulosa y asbesto así como los bacilos de la tuberculosis y la lepra y los microorganismos que causan el paludismo y otras enfermedades. En estos casos los macrófagos suelen fusionarse para formar ***células gigantes de cuerpo extraño*** o ***células gigantes de Langhans***, que aíslan las sustancias extrañas o los agentes patógenos, respectivamente.

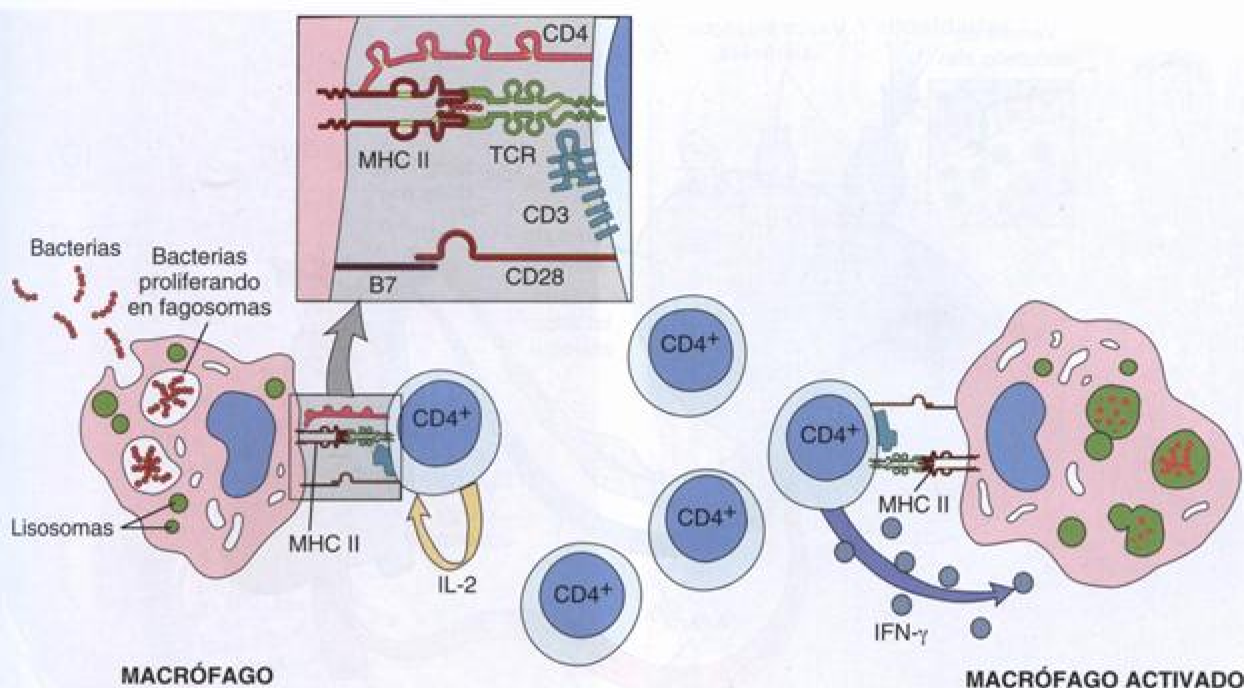


FIGURA 14.11. Activación del macrófago por el linfocito T CD4⁺ coadyuvante. Los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes reconocen el antígeno bacteriano expresado en el contexto de las moléculas de MHC II en la superficie de un macrófago que ha fagocitado las bacterias. El reconocimiento de las moléculas de MHC II activa al linfocito T que, a su vez, secreta IL-2. La IL-2 actúa como hormona autocrina al estimular la mitosis y la diferenciación del linfocito T. Los linfocitos T CD4⁺ coadyuvantes nuevos también interaccionan con las moléculas de MHC II y liberan interferón γ (*IFN-γ*). Esta citocina estimula al macrófago para que destruya a las bacterias dentro de sus fagosomas. Las moléculas CD4 presentes en la superficie del linfocito T también potencian las reacciones antibacterianas.

TEJIDOS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos constituyen la vía por la cual las células y las moléculas grandes retornan a la sangre desde los espacios del tejido

Los vasos linfáticos comienzan como redes de capilares ciegos en el tejido conjuntivo laxo. Son muy abundantes debajo de la epidermis y el epitelio superficial de las membranas mucosas. Estos vasos extraen sustancias y líquido de los espacios extracelulares del tejido conjuntivo para formar la linfa. Dado que las paredes de los capilares linfáticos son más permeables que las de los capilares sanguíneos, las moléculas grandes como los antígenos y las células se introducen con más facilidad en los primeros que en los segundos.

Conforme circula por los vasos linfáticos la linfa atraviesa los ganglios linfáticos. Dentro de los ganglios las sustancias extrañas (antígenos) transportadas en la linfa son atrapadas por las células dendríticas foliculares. El antígeno expuesto en la superficie de las células dendríticas foliculares puede se procesado por APC que hay dentro del ganglio linfático.

Los linfocitos circulan tanto en los vasos linfáticos como en los vasos sanguíneos

La circulación de los linfocitos a través de los vasos linfáticos y sanguíneos permite que se desplacen de una parte del sistema linfático a otra en diferentes etapas de su desarrollo y alcancen los sitios del cuerpo donde se los necesita. Los linfocitos transportados por la linfa entran en los ganglios linfáticos a través de los ***vasos linfáticos aferentes*** mientras que los linfocitos que circulan en la sangre se introducen en el parénquima ganglionar a través de las paredes de las ***vénulas poscapilares*** (***vénulas de endotelio alto*** [*HEV*]) (*fig. 14.12*). Los linfocitos B y T migran hacia diferentes regiones del ganglio linfático donde se asientan. Algunos linfocitos atraviesan el parénquima ganglionar y lo abandonan a través de los ***vasos linfáticos eferentes***, que se reúnen con muchos otros más para finalmente formar el conducto linfático derecho o el conducto torácico (a la izquierda). Estos dos conductos terminan por desembocar en la circulación sanguínea a la altura del ángulo venoso yugulosubclavio en la base del cuello. Desde allí, los linfocitos se transportan hacia los diversos tejidos linfáticos a través de los vasos sanguíneos.

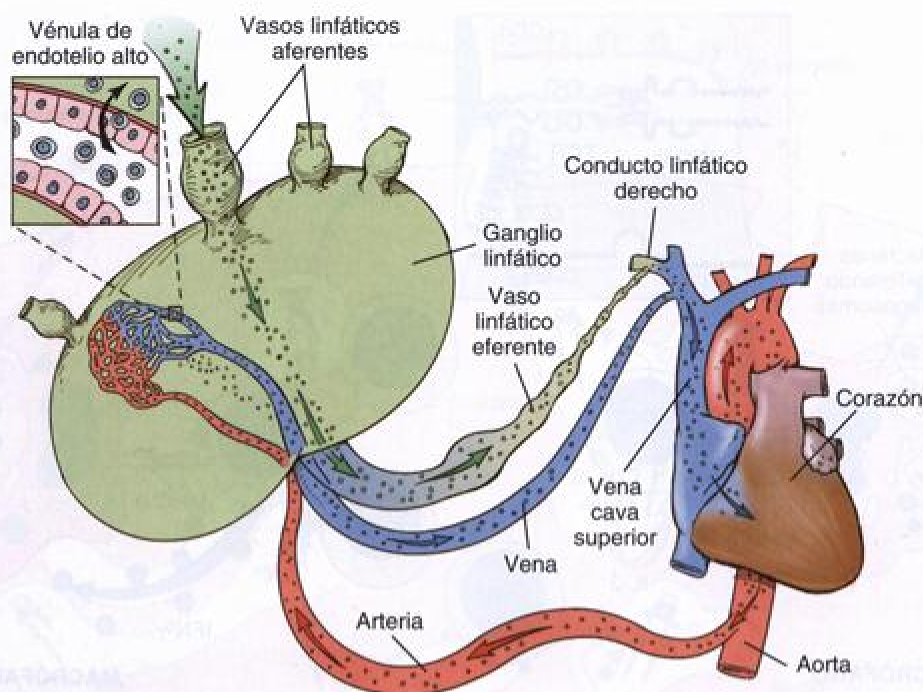


FIGURA 14.12. Diagrama que ilustra la circulación de los linfocitos en el organismo. Los linfocitos se introducen en los ganglios linfáticos por dos vías: los vasos linfáticos aferentes y a través de la pared de las vénulas de endotelio alto (HEV) en la corteza profunda. Algunos linfocitos se desplazan hacia las regiones T y B del ganglio mientras que otros atraviesan el parénquima ganglionar y lo abandonan a través de un vaso linfático eferente. Por último, los linfocitos llegan a un vaso linfático de gran calibre –en este caso el conducto linfático derecho– que desemboca en el ángulo que forman la vena yugular interna y la vena subclavia a cada lado de la base del cuello. Los linfocitos continúan su camino hacia el lado arterial de la circulación y, a través de las arterias, hasta los tejidos linfáticos del organismo o hasta los tejidos donde participan en las reacciones inmunitarias. Desde los tejidos linfáticos los linfocitos retornan a los ganglios linfáticos y se introducen en ellos a través de las HEV.

Tejido linfático difuso y nódulos linfáticos

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos protegen al organismo contra los agentes patógenos y constituyen el sitio de la respuesta inmunitaria inicial

El tubo digestivo, las vías respiratorias y el aparato urogenital se hallan protegidos por acumulaciones de tejido linfático que no está encerrado por una cápsula. Los linfocitos y otras células libres de este tejido se sitúan en la ***lámina propia*** (tejido subepitelial) de la mucosa de estos tres aparatos. Esta forma de tejido linfático recibe el nombre de ***tejido linfático difuso*** o ***tejido linfático asociado con las mucosas*** (*MALT*) por su relación con las membranas mucosas (*fig. 14.13*). La ubicación de estas células es estratégica porque así pueden interceptar los antígenos e iniciar una respuesta inmunitaria. Después del contacto con el antígeno se desplazan hasta los ganglios linfáticos regionales, donde proliferan y se diferencian. La progenie de estas células retorna luego a la lámina propia en la forma de linfocitos B y T efectores.

La importancia del tejido linfático difuso en la protección del organismo contra los antígenos es indicada por:

- La presencia habitual de gran cantidad de plasmocitos, sobre todo en la lámina propia de la mucosa digestiva, una indicación morfológica de secreción local de anticuerpos.
- La presencia de gran cantidad de eosinófilos, también detectados con frecuencia en la lámina propia de las mucosas digestiva y respiratoria, una indicación de inflamación crónica y reacciones de hipersensibilidad.

Los nódulos linfáticos son acumulaciones bien definidas de linfocitos contenidas en una malla de células reticulares

Además del tejido linfático difuso, en las paredes del tubo digestivo, las vías respiratorias y el aparato urogenital es común encontrar concentraciones focalizadas de linfocitos. Estas concentraciones, llamadas ***folículos*** o ***nódulos linfáticos***, tienen un límite muy nítido pero no están encapsuladas (*fig. 14.14*). Un nódulo linfático que

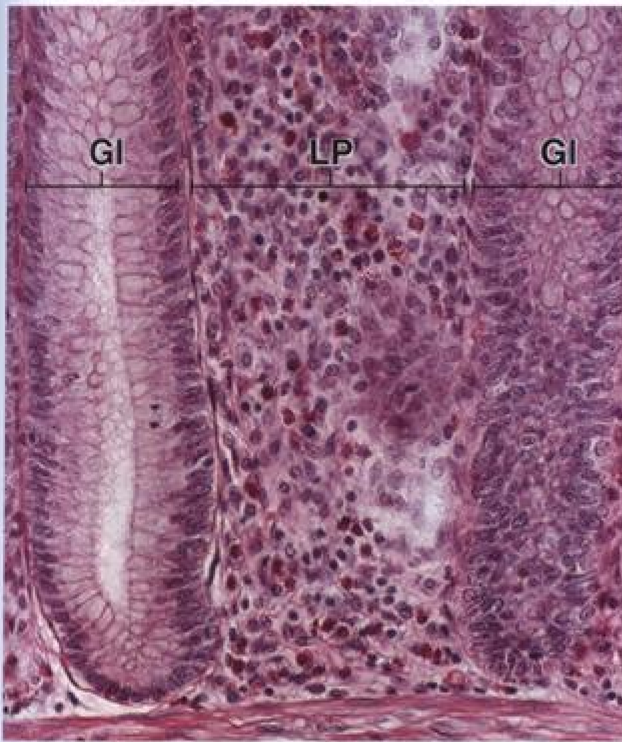


FIGURA 14.13. Microfotografía de tejido linfático difuso. Esta microfotografía muestra el tejido linfático difuso en la lámina propia (*LP*) del intestino grueso. También se ve el fondo de dos glándulas intestinales (*GI*). El tejido linfático difuso muy celular incluye fibroblastos, plasmocitos y eosinófilos. No obstante el componente celular más abundante, cuya presencia caracteriza al tejido linfático difuso, es el linfocito, que puede identificarse por su núcleo redondeado, pequeño e hipercromático. 320 ×.

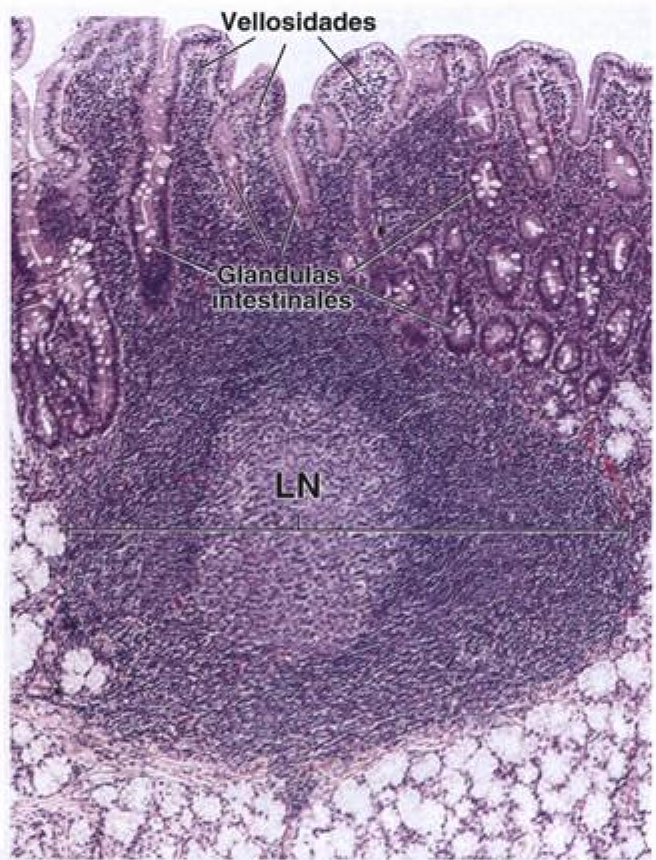


FIGURA 14.14. Microfotografía de un nódulo linfático. Esta microfotografía muestra un corte de la pared del intestino delgado (duodeno). En la parte superior de la fotografía pueden verse vellosidades cortas y glándulas intestinales. Casi todo el resto del campo está ocupado por un nódulo linfático (*LN*). La región central clara del nódulo es el centro germinativo. Los linfocitos del centro germinativo son de un tamaño mayor que los de la región más densa del nódulo. Las células tienen más cantidad de citoplasma; en consecuencia, los núcleos están más separados y el aspecto general es el de una masa celular menos compacta. 120 ×.

consiste sobre todo en linfocitos pequeños se denomina ***nódulo*** o ***folículo primario***. No obstante, la mayoría de los nódulos son ***nódulos*** o ***folículos secundarios*** y poseen características distintivas que comprenden:

- Un *centro germinativo* ubicado en la región central del nódulo (*fig. 14.15*), que en los cortes histológicos aparece teñido pálidamente. El centro germinativo se desarrolla cuando un linfocito que ha reconocido un antígeno retorna a un nódulo primario y prolifera. La tinción más pálida es el producto de la acumulación de linfocitos inmaduros grandes (***linfoblastos*** y ***plasmoblastos***) que contiene. Estos linfocitos poseen una gran cantidad de eucromatina dispersa en sus núcleos en lugar de la heterocromatina densa que es típica de los linfocitos pequeños. En los centros germinativos también hay células dendríticas foliculares (FDC) dispersas entre la población de linfocitos B. El centro germinativo es una indicación morfológica de respuesta del tejido linfático ante un antígeno. La presencia de un centro germinativo es el resultado de una cascada de acontecimientos que comprenden la proliferación de linfocitos, la diferenciación de plasmocitos y la producción de anticuerpos. En los centros germinativos con frecuencia se ven figuras mitóticas, lo cual es un reflejo de la proliferación de linfocitos nuevos en este sitio. La cantidad de FDC y macrófagos en el centro germinativo a menudo sufre un aumento espectacular luego de un período de respuesta intensa a un antígeno.
- Una ***zona del manto*** o ***corona***, que es un anillo externo de linfocitos pequeños que rodea el centro germinativo.

Los nódulos linfáticos suelen hallarse en estructuras asociadas con el tubo digestivo como las amígdalas, las placas de Peyer del íleon y el apéndice cecal o vermiforme

Por lo general los nódulos están dispersos indivi-

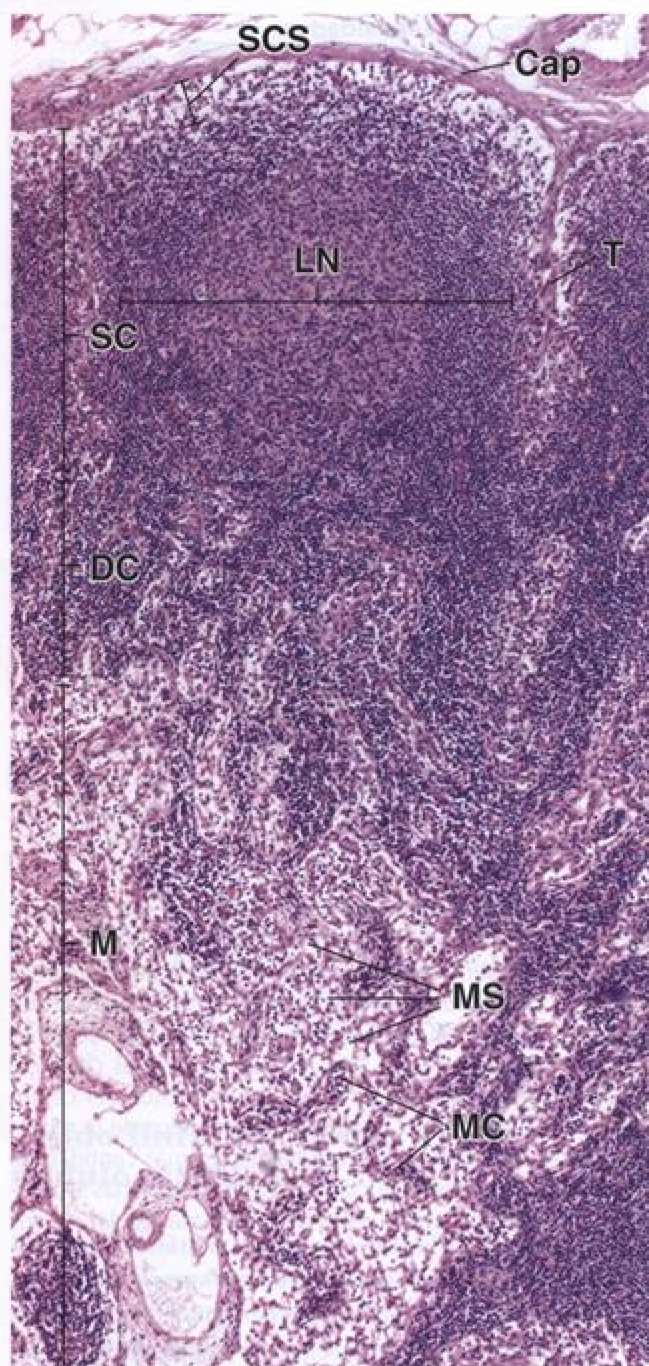


FIGURA 14.15. Microfotografía de un ganglio linfático. En esta microfotografía se ven la corteza superficial (*SC*), la corteza profunda (*DC*) y la médula (*M*) de un ganglio linfático en un preparado de rutina teñido con H-E. La cápsula (*Cap*), compuesta por tejido conjuntivo denso, emite trabéculas (*T*) que se introducen en el parénquima del órgano. Debajo de la cápsula está el seno subcapsular (*SCS*) que recibe la linfa proveniente de los vasos linfáticos aferentes que la perforan. El seno subcapsular es continuo con los senos trabeculares que transcurren a lo largo de las trabéculas. La corteza superficial contiene los nódulos linfáticos (*LN*), mientras que la corteza profunda es anodular. Esta última consiste en linfocitos muy juntos y contiene las exclusivas vénulas de endotelio alto (no visibles con este aumento). La médula está compuesta por bandas estrechas anastomosadas de tejido linfático que reciben el nombre de cordones medulares (*MC*). Los cordones están separados por espacios claros, los senos medulares (*MS*). Los senos medulares reciben linfa de los senos trabeculares así como linfa que se ha filtrado a través del tejido cortical. 140 ×.

dualmente de manera aleatoria. Sin embargo, en el tubo digestivo algunas acumulaciones de nódulos linfáticos aparecen en sitios específicos. Estas acumulaciones están en:

- Las *amígdalas*, que forman un anillo de tejido linfático en la entrada de la orofaringe. Todas las amígdalas contienen aglomeraciones de nódulos linfáticos: las *amígdalas faríngeas* o *adenoides* (ubicadas en el techo de la faringe), las *amígdalas palatinas*, o amígdalas a secas, situadas detrás el istmo de las fauces (entre los arcos palatogloso y palatofaríngeo, también conocidos como pilares anteriores y posteriores del velo del paladar) y las *amígdalas linguales*, ubicadas en la base de la lengua. Las amígdalas palatinas están compuestas por acumulaciones densas de tejido linfático en la membrana mucosa. El epitelio estratificado plano o escamoso que forma la superficie amigdalina se invagina en el tejido conjuntivo subyacente en varios sitios para producir las *criptas amigdalinas* (*fig. 14.16*). Las paredes de estas criptas suelen tener nódulos linfáticos abundantes. Al igual que otras acumulaciones de nódulos linfáticos, las amígdalas no poseen vasos linfáticos aferentes; no obstante, la linfa drena desde el tejido linfático amigdalino a través de vasos linfáticos eferentes.
- Las *placas de Peyer*, que están situadas en el íleon (la porción más distal del intestino delgado). Consisten en múltiples aglomeraciones de nódulos linfáticos con linfocitos T y B (*fig. 14.17*). Además, a lo largo de los intestinos delgado y grueso hay muchos *nódulos linfáticos individuales* (*solitarios*) que están aislados.
- El *apéndice vermiforme*, que nace en el ciego. La lámina propia está muy infiltrada por linfocitos y contiene abundantes nódulos linfáticos. Aunque con frecuencia se dice que el apéndice es un órgano vestigial, la gran cantidad de tejido linfático que contiene durante las primeras etapas de la vida indica que tiene una asociación funcional con los órganos bursaequivalentes. Con la edad el tejido linfático del órgano involuciona y se torna difícil de reconocer.

Como ya se mencionó, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos reciben su nombre según la región o el órgano en donde aparecen. En el tubo digestivo se conocen con la denominación colectiva de GALT; en las vías respiratorias se denominan *tejido linfático asocia-*

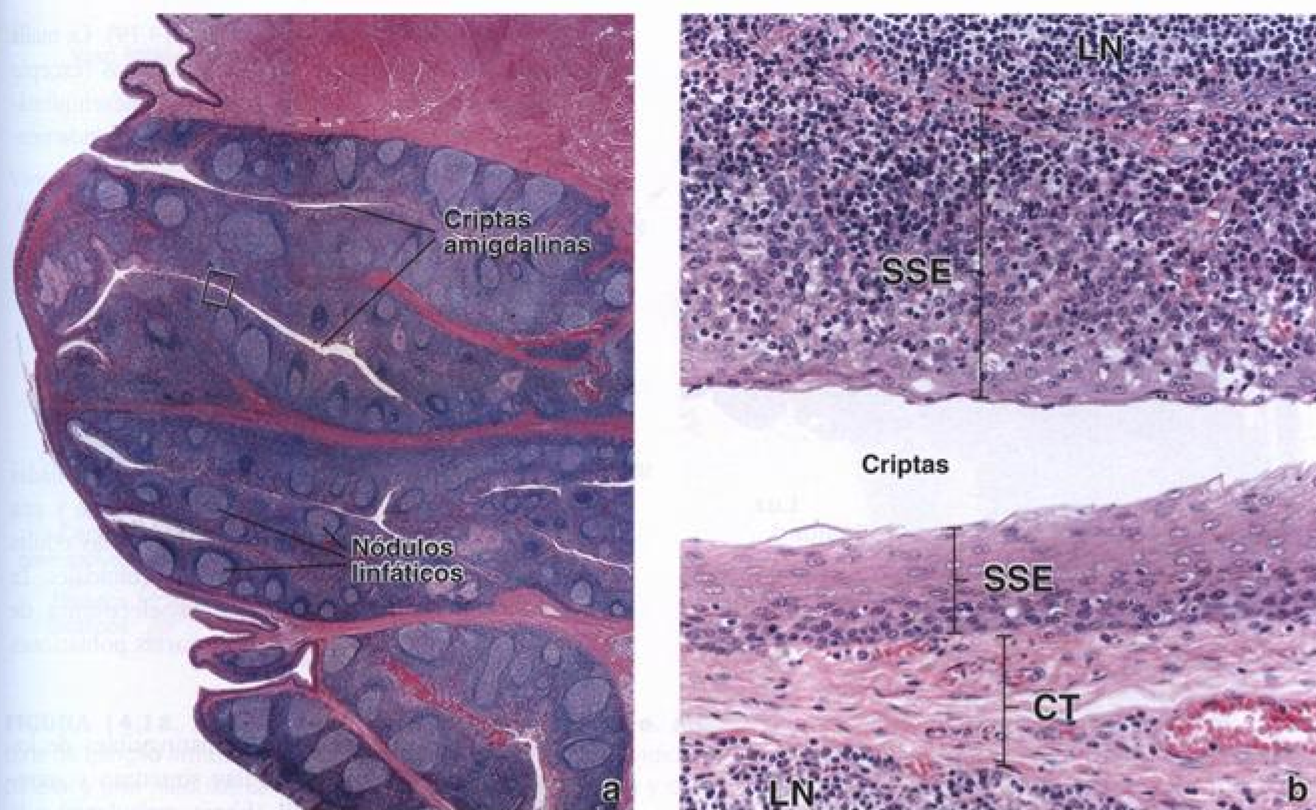


FIGURA 14.16. Microfotografías de una amígdala palatina. a. En esta microfotografía con poco aumento se ve un corte de amígdala palatina teñido con H-E. El epitelio estratificado plano de la superficie de la amígdala se invagina en el tejido conjuntivo subyacente en varios sitios para formar las criptas amigdalinas. 25 ×. **b.** Esta microfotografía con más aumento de la región contenida en el *rectángulo* de **a** muestra el epitelio estratificado plano (*SSE*) que reviste la cripta amigdalina. En la porción de la fotografía que está debajo de la luz de la cripta el SSE aparece bien delimitado y se halla separado del nódulo linfático (*LN*) por una capa de tejido conjuntivo (*CT*). En la porción superior de la imagen el SSE apenas puede reconocerse a causa de la gran infiltración linfocítica; sin embargo, las células epiteliales están allí, aunque sean difíciles de identificar. En efecto, el nódulo linfático ha proliferado dentro del epitelio, lo ha distorsionado y ha hecho desaparecer el límite bien definido que normalmente se ve entre el tejido epitelial y el tejido conjuntivo. 450 ×.

do con los bronquios (*BALT*). El acrónimo *MALT*, que significa *tejido linfático asociado con las mucosas*, incluye tanto el GALT como el BALT. El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos del MALT se hallan presentes en muchas otras regiones del organismo (p. ej., el aparato genital femenino) en las que la mucosa está expuesta al medio externo. El *tejido linfático asociado con la piel* (*SALT*), en cambio, es un ejemplo de tejido linfático que se asocia con el revestimiento cutáneo. Todos los nódulos linfáticos aumentan de tamaño como consecuencia de la exposición a un antígeno.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados pequeños que están localizados en el trayecto de los vasos linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos linfáticos pequeños encapsulados, de forma arriñonada. Su tamaño varía entre 1 mm (apenas visibles a simple vista) y 1 a 2 cm en su diámetro mayor. Los ganglios linfáticos están situados a lo largo de los vasos linfáticos (*fig. 14.18*) y sirven como filtros por los cuales se filtra la linfa en su camino hacia el sistema vascular sanguíneo. Aunque su distribución está generalizada en todo el organismo, los ganglios linfáticos se concentran en sitios como la axila, la región inguinal y los mesenterios.

En relación con el ganglio linfático hay dos tipos de vasos linfáticos:

- *Vasos linfáticos aferentes*, que transportan la linfa hacia el ganglio y lo penetran en varios puntos de la superficie convexa de la cápsula.
- *Vasos linfáticos eferentes*, que extraen la linfa del ganglio a la altura del hilio, una depresión en la superficie ganglionar cóncava que también sirve como punto de entrada y salida para vasos sanguíneos y nervios.

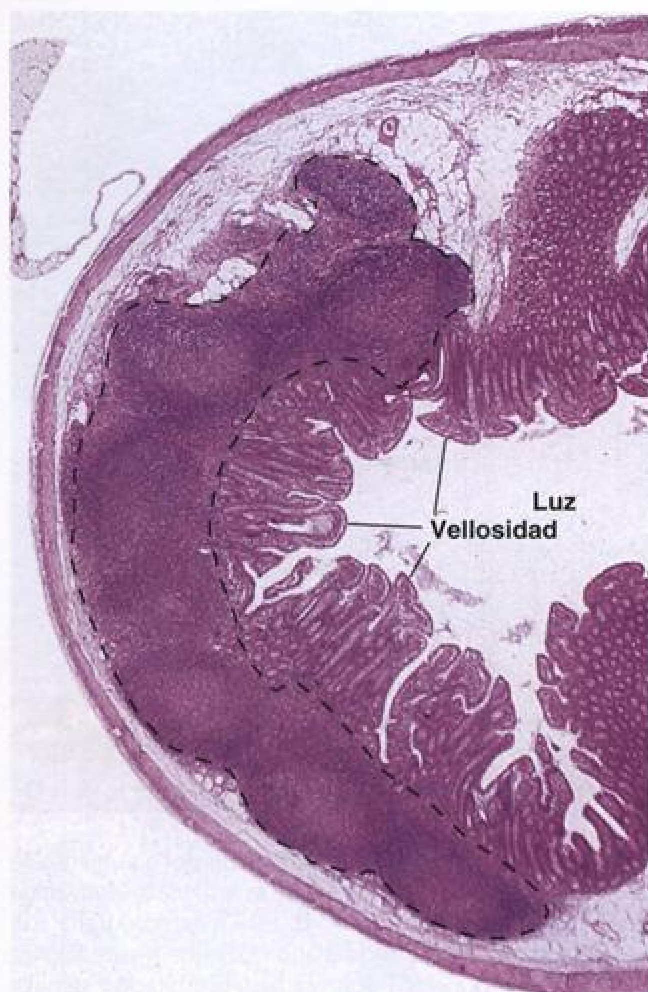


FIGURA 14.17. Microfotografía de aglomeraciones de nódulos en la pared del íleon. Esta microfotografía con poco aumento provee un ejemplo de nódulos aglomerados. En el íleon son típicos los nódulos linfáticos múltiples (indicados por las *líneas de puntos*) con centros germinativos visibles. Esta acumulación de tejido linfático se conoce como placa de Peyer. Los nódulos se originan en la lámina propia y se extienden en la submucosa del íleon. 5 ×.

Téngase en cuenta que los linfocitos activados, que permanecen en el ganglio linfático para proliferar y diferenciarse, son transportados hacia el ganglio principalmente por los vasos sanguíneos.

Los elementos de sostén del ganglio linfático son:

- *Cápsula*, compuesta por tejido conjuntivo denso que rodea el ganglio.
- *Trabéculas*, también compuestas por tejido conjuntivo denso, que se extienden desde la cápsula hacia el interior del ganglio para formar una armazón gruesa.
- *Tejido reticular*, compuesto por células reticulares y fibras reticulares que forman una fina malla de sostén en todo el resto del órgano (*fig. 14.19*). La malla reticular de los tejidos y órganos linfáticos (excepto el timo) consiste en células de origen mesenquimático y las fibras reticulares y la sustancia fundamental producidas por esas células.

Células de la malla reticular

La malla reticular del ganglio linfático contiene varios tipos de células que cumplen funciones diferentes en la generación de las respuestas inmunitarias

Las células de la malla reticular aparecen estrelladas o alargadas con un núcleo eucromático ovalado y una pequeña cantidad de citoplasma acidófilo. Estas células pueden captar colorantes y materiales coloidales. La inmunocitoquímica y la microscopia electrónica de transmisión han permitido distinguir varias poblaciones de estas células:

- *Células reticulares*, que son indistinguibles de los fibroblastos típicos. Estas células sintetizan y secretan el colágeno de tipo III (fibras reticulares) y la sustancia fundamental asociada que forma la estroma visible con el microscopio óptico (lámina 34, fig. 2, p. 473). Las prolongaciones citoplasmáticas alargadas de estas células envuelven los haces de fibras reticulares, con lo que aíslan eficazmente estos componentes estructurales del parénquima de los tejidos y los órganos linfáticos (*fig. 14.20*). Además de su función de sostén expresan moléculas de superficie y producen sustancias que atraen linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas.
- *Células dendríticas* (*DC*), que son APC singulares derivadas de la médula ósea. Las DC buscan sustancias extrañas en el medio local que luego procesan y presentan a linfocitos T programados para reaccionar contra antígenos específicos. Son mucho más eficientes en la presentación de antígenos que otras APC y pueden presentar prácticamente cualquier forma de antígeno proteico en moléculas tanto del MHC I como del MHC II. Expresan una concentración excepcionalmente alta de MHC II y moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de los linfocitos T. En el ganglio linfático las DC suelen estar ubicadas en las regiones con linfocitos T abundantes.
- *Macrófagos*, que son tanto fagocitos como células presentadoras de antígenos que expresan MHC I, MHC II y moléculas coestimuladoras. Sin embargo, los niveles de expresión de MHC II y moléculas coestimuladoras son mucho menores que los de las células dendríticas, lo que las convierte en APC menos eficientes. En cambio, tienen una capacidad enorme para la endocitosis y la digestión de los

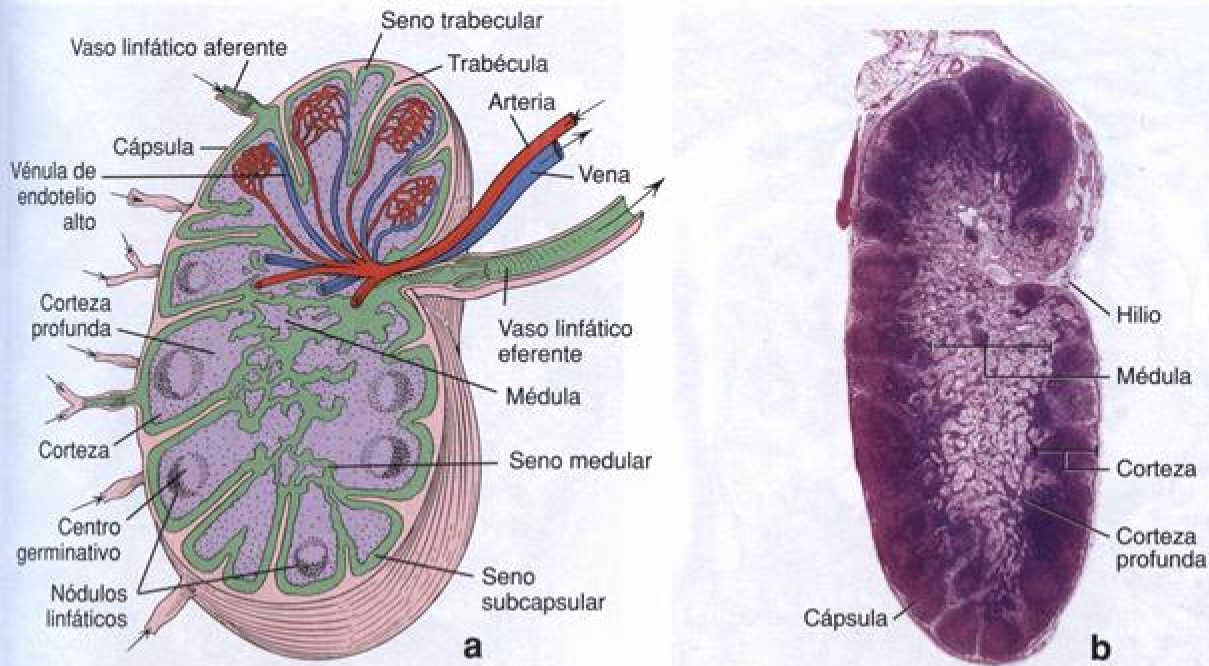


FIGURA 14.18. Estructura de un ganglio linfático. a. Este diagrama ilustra las características generales de un corte de ganglio linfático. El parénquima ganglionar está dividido en una corteza (que incluye la corteza profunda o paracorteza) y una médula. La corteza es la región más externa y contiene aglomeraciones linfocíticas esferoidales u ovoides que reciben el nombre de nódulos o folículos linfáticos. En un ganglio linfático activo los nódulos exhiben un centro más claro llamado centro germinativo. La médula es la región más interna o profunda del ganglio y consiste en tejido linfático que se distribuye en cordones irregulares separados por los senos medulares. La densa población de linfocitos ubicada entre la corteza superficial y la médula constituye la corteza profunda. Esta es la región del ganglio que contiene las vénulas de endotelio alto. Alrededor del ganglio linfático hay una cápsula de tejido conjuntivo denso de la que parten trabéculas que se extienden hacia el parénquima. Debajo de la cápsula y junto a las trabéculas están el seno subcapsular (o marginal) y los senos trabeculares, respectivamente. Los vasos linfáticos aferentes (*flechas*) perforan la cápsula y desembocan en el seno subcapsular. El seno subcapsular y los senos trabeculares se comunican con los senos medulares. En la parte superior del diagrama se muestran una arteria y una vena y la ubicación de las vénulas de endotelio alto en la corteza profunda. **b.** Microfotografía de un corte de ganglio linfático teñido con H-E. La porción externa más densa es la corteza, que consiste en aglomeraciones de linfocitos organizados en nódulos y en una corteza profunda anodular. La porción más interna, la médula, se extiende hasta la superficie del hilio, donde los vasos sanguíneos arteriales y venosos entran y salen, respectivamente, del ganglio y los vasos linfáticos eferentes abandonan el órgano. Alrededor del ganglio linfático está la cápsula y justo debajo de ella se encuentra el seno subcapsular. 18 ×.

materiales incorporados. La estructura, las características microscópicas y las funciones de los macrófagos se describen en el capitulo 6, Tejido conjuntivo.

- *Células dendríticas foliculares* (*FDC*), que poseen una abundancia de prolongaciones citoplasmáticas muy finas y ramificadas que se interdigitan entre los linfocitos B en los centros germinativos (*fig. 14.21*). Los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a las prolongaciones citoplasmáticas dendríticas por medio de los receptores para el fragmento F_c de los anticuerpos y la célula puede retener el antígeno sobre su superficie durante semanas, meses o años. Aunque este mecanismo es semejante al de la adhesión de los complejos antígeno-anticuerpo a los macrófagos, el antígeno no suele sufrir endocitosis, como ocurre en el caso del macrófago. Por lo tanto, las FDC no son APC porque carecen de moléculas de MHC II.

Arquitectura general de los ganglios linfáticos

El parénquima del ganglio linfático está dividido en una ***corteza*** y una ***médula*** (*fig. 14.22*). La corteza forma la porción externa del ganglio excepto a la altura del hilio. Consiste en una masa densa de tejido linfático (malla reticular, células dendríticas, células dendríticas foliculares, linfocitos, macrófagos y plasmocitos) y senos linfáticos, que son conductos por los que circula la linfa. La médula es la porción interna o profunda del ganglio linfático.

Los linfocitos de la corteza superficial están organizados en nódulos

Como en los demás sitios, los nódulos linfáticos de

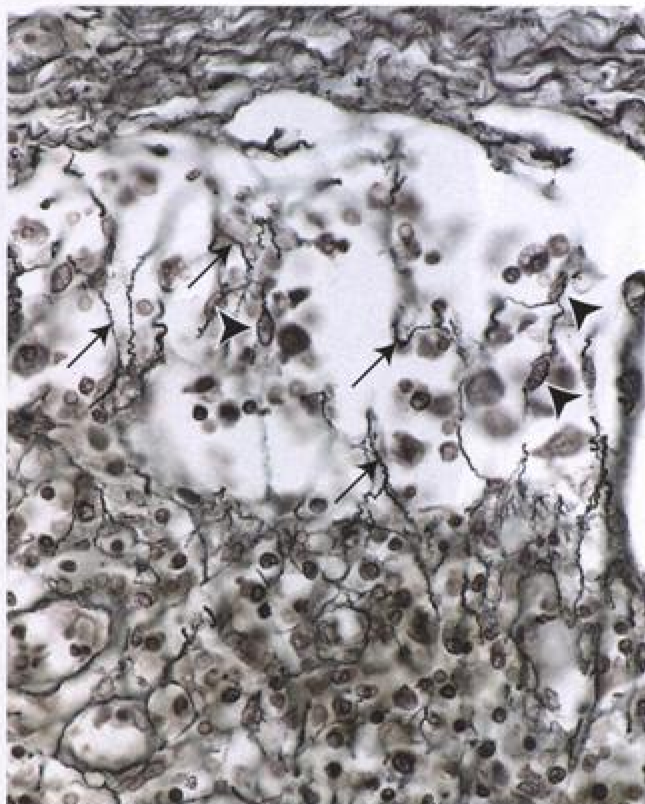


FIGURA 14.19. Microfotografía de un ganglio linfático. En esta impregnación argéntica se ven la cápsula de tejido conjuntivo (*arriba*), el seno subcapsular y la corteza superficial del ganglio (*abajo*). Las fibras reticulares (*flechas*) forman una red anastomótica irregular en toda la estroma ganglionar. Obsérvense los núcleos ovales alargados de las células reticulares (*puntas de flecha*) que están en contacto estrecho con las fibras reticulares en el seno. 640 ×.

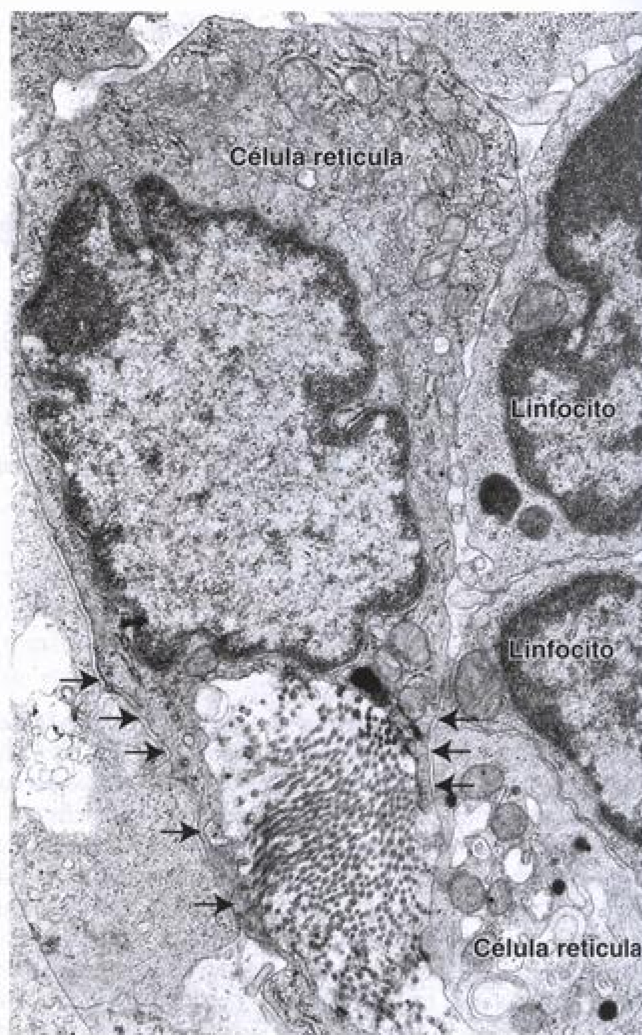


FIGURA 14.20. Microfotografía electrónica de una célula reticular. Aquí se ven el cuerpo de una célula reticular y sus prolongaciones (*flechas*). La disposición de la célula reticular contiene y aísla las fibrillas colágenas de la exposición a los linfocitos. Obsérvense los linfocitos contiguos (*a la derecha*). Con el microscopio óptico y técnicas de impregnación argéntica este haz de fibrillas colágenas se identificaría como una fibra reticular. 12 600 ×.

la corteza reciben el nombre de nódulos o folículos primarios, si están compuestos principalmente por linfocitos pequeños, y nódulos o folículos secundarios, si poseen un centro germinativo. Los nódulos linfáticos están ubicados en la parte más externa de la corteza, llamada ***corteza superficial*** o ***corteza nodular*** (lámina 33, fig. 1, p. 471). La parte de la corteza que está entre la médula y la corteza superficial carece de nódulos y se denomina ***corteza profunda*** o ***paracorteza***. Esta región contiene la mayoría de los linfocitos T del ganglio linfático. A causa de su dependencia del timo, la timectomía perinatal en los animales impide el buen desarrollo de la paracorteza. Por este motivo la corteza profunda también se conoce como ***corteza timodependiente***.

La médula del ganglio linfático está compuesta por cordones medulares y senos medulares

La médula, o sea la porción más profunda del ganglio linfático, consiste en cordones de tejido linfático separados por senos linfáticos llamados senos medulares. Como ya se comentó, una red de células y fibras reticulares atraviesa los cordones y los senos medulares y sirve como la armazón (estroma) del parénquima. Además de las células reticulares los cordones medulares contienen linfocitos (en su mayor parte linfocitos B), macrófagos, células dendríticas y plasmocitos. Los senos medulares convergen cerca del hilio, donde desembocan en los vasos linfáticos eferentes.

La filtración de la linfa en el ganglio linfático ocurre dentro de una red de conductos linfáticos interconectados que reciben el nombre de senos linfáticos

En el ganglio linfático hay tres tipos de conductos

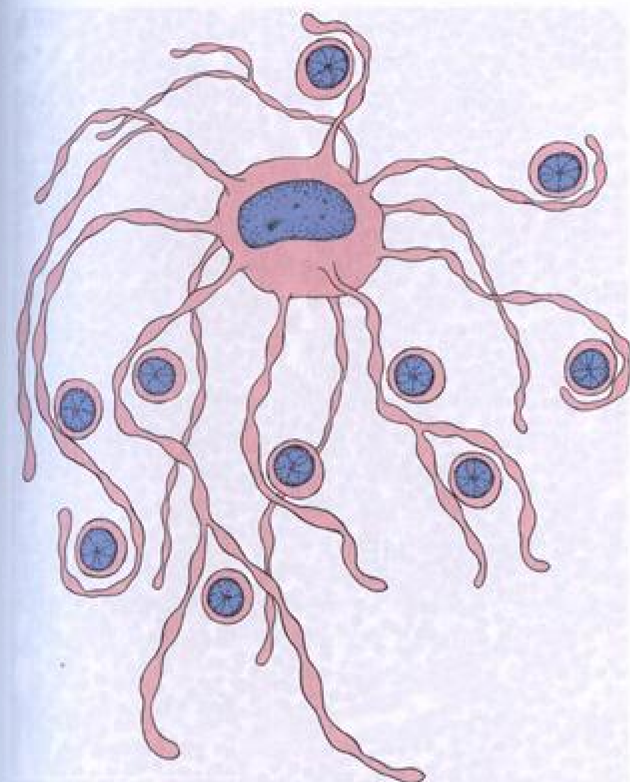


FIGURA 14.21. Diagrama de una célula dendrítica folicular. Esta célula, que suele hallarse en los centros germinativos, posee múltiples prolongaciones citoplasmáticas filiformes que se interdigitan entre los linfocitos B. Los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a las prolongaciones citoplasmáticas dendríticas por medio de receptores para el fragmento F_c de los anticuerpos. Las células dendríticas foliculares no son células presentadoras de antígenos porque carecen de moléculas de MHC II.

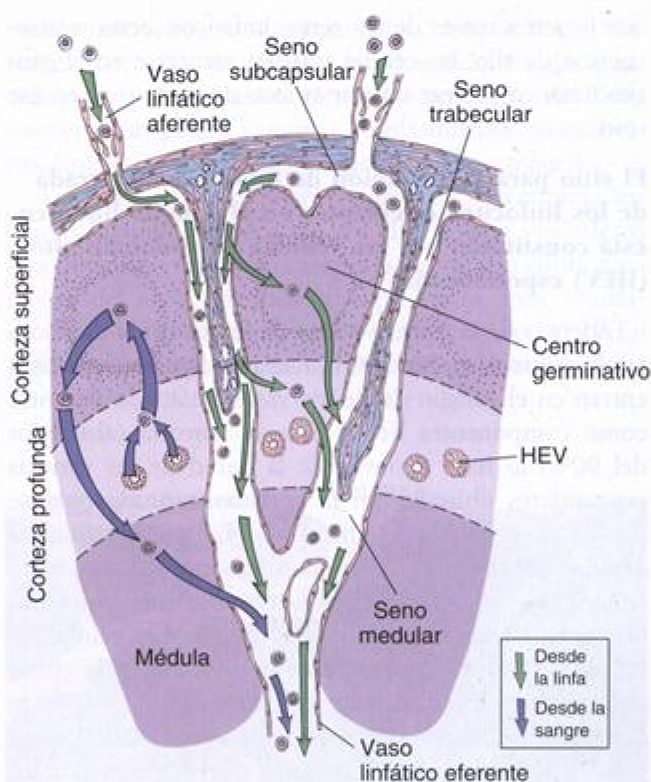


FIGURA 14.22. Diagrama esquemático de la circulación de los linfocitos en un ganglio linfático. Las *flechas verdes* indican el trayecto de circulación de los linfocitos que entran en el ganglio con la linfa. Los vasos linfáticos aferentes transportan la linfa proveniente de los tejidos circundantes y los ganglios linfáticos vecinos hacia la compleja red de senos linfáticos intraganglionares. La pared de los senos permite que la linfa se filtre con libertad hacia la corteza superficial y profunda para que los linfocitos ejerzan la inmunovigilancia. Los linfocitos que se introducen en el tejido retornan luego a los senos y abandonan el ganglio junto con la linfa. Los linfocitos que migran hacia el ganglio linfático desde la sangre (*flechas azules*) se introducen en la corteza profunda a través de las vénulas de endotelio alto (*HEV*) y también migran hacia la corteza superficial. Allí los linfocitos desempeñan las mismas funciones que los linfocitos que ingresan a través de los vasos linfáticos. También abandonan el ganglio por los vasos linfáticos eferentes.

linfáticos llamados senos. Justo debajo de la cápsula ganglionar, entre ella y los linfocitos corticales, hay un seno llamado ***seno subcapsular***, ***seno marginal*** o ***seno cortical*** (lámina 34, fig. 2, p. 473). Los vasos linfáticos aferentes desagotan su linfa en este seno. Los ***senos trabeculares***, que surgen del seno subcapsular, se extienden a través de la corteza a lo largo de las trabéculas y desembocan en los ***senos medulares***. Los linfocitos y los macrófagos (o sus prolongaciones) van y vienen con facilidad entre los senos linfáticos y el parénquima del ganglio. Los senos tienen un revestimiento de endotelio que es continuo donde está en contigüidad directa con el tejido conjuntivo de la cápsula o las trabéculas pero discontinuo donde enfrenta el parénquima linfático. Aunque un macrófago esté en el parénquima linfático, con frecuencia envía seudópodos (prolongaciones citoplasmáticas) hacia el interior del seno a través de estas discontinuidades endoteliales. Estos seudópodos inspeccionan la linfa mientras se filtra por el seno.

Los senos linfáticos no son espacios abiertos como los sinusoides sanguíneos. En particular en la médula las prolongaciones de los macrófagos, junto con las fibras reticulares rodeadas por las prolongaciones de las células reticulares, atraviesan todo el diámetro de la luz sinusal y forman una malla entrecruzada que retarda el flujo libre de la linfa y acrecienta su filtración. Los materiales antigénicos y las células transformadas del cáncer metastásico son atrapados por este filtro mecánico y luego fagocitados por los macrófagos. En el cáncer metastásico el sistema puede ser superado en su eficacia por una cantidad excesiva de células transformadas

que fluyen a través de los senos linfáticos; como consecuencia de ello, las células pueden asentarse en el ganglio linfático y crear un nuevo foco de metástasis en ese sitio.

El sitio para la absorción de líquido y la entrada de los linfocitos circulantes en el ganglio linfático está constituido por las vénulas de endotelio alto (HEV) especializadas

Además de la linfa, a través de los ganglios linfáticos también circulan linfocitos. Aunque algunos linfocitos entran en el ganglio desde los vasos linfáticos aferentes como componentes de la linfa, la mayoría (alrededor del 90%) lo hace a través de la pared de las vénulas poscapilares ubicadas en la corteza profunda (véanse fig. 14.22 y lámina 34, fig. 1, p. 473). Dado que las vénulas poscapilares están revestidas por células endoteliales cúbicas o cilíndricas bajas, se denominan ***vénulas de endotelio alto*** (***HEV***) (*fig. 14.23*). Las células de las HEV desempeñan un papel importante en la circulación y la concentración de la linfa porque transportan directamente hacia el torrente sanguíneo alrededor del 35% del líquido y los electrólitos que ingresan por los vasos linfáticos aferentes. Las células de las HEV expresan una concentración elevada de canales acuosos (moléculas de acuaporina-1 [AQP-1]). La reabsorción rápida del líquido intersticial hacia la sangre a través de los canales acuosos determina que la linfa que entra a través de los vasos linfáticos aferentes sea atraída hacia la corteza profunda por el mecanismo de arrastre del disolvente.

Estas células endoteliales especializadas también poseen receptores para linfocitos que han sido estimulados por antígenos. Les dan la señal a los linfocitos para que abandonen la circulación y migren hacia el parénquima ganglionar. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T abandonan el torrente sanguíneo a través de las HEV, cuyo endotelio atraviesan por diapédesis, es decir por migración entre las células endoteliales, de manera similar a la descrita para los neutrófilos. Los linfocitos T permanecen en la corteza profunda timodependiente mientras que los linfocitos B migran hacia la corteza nodular. La mayoría de los linfocitos abandonan el ganglio introduciéndose en los senos linfáticos que luego desembocan en los vasos linfáticos eferentes.

El ganglio linfático es un sitio importante de fagocitosis e iniciación de respuestas inmunitarias

La fagocitosis de material particulado por las células fagocíticas del ganglio linfático es un paso importante en la iniciación de una respuesta inmunitaria. La acumulación física de las partículas y los microorganismos transportados por la linfa y la fagocitosis de estos materiales contribuyen a concentrar el antígeno, lo que acrecienta su presentación a los linfocitos. Los antígenos que transporta la linfa se filtran a través de los senos y

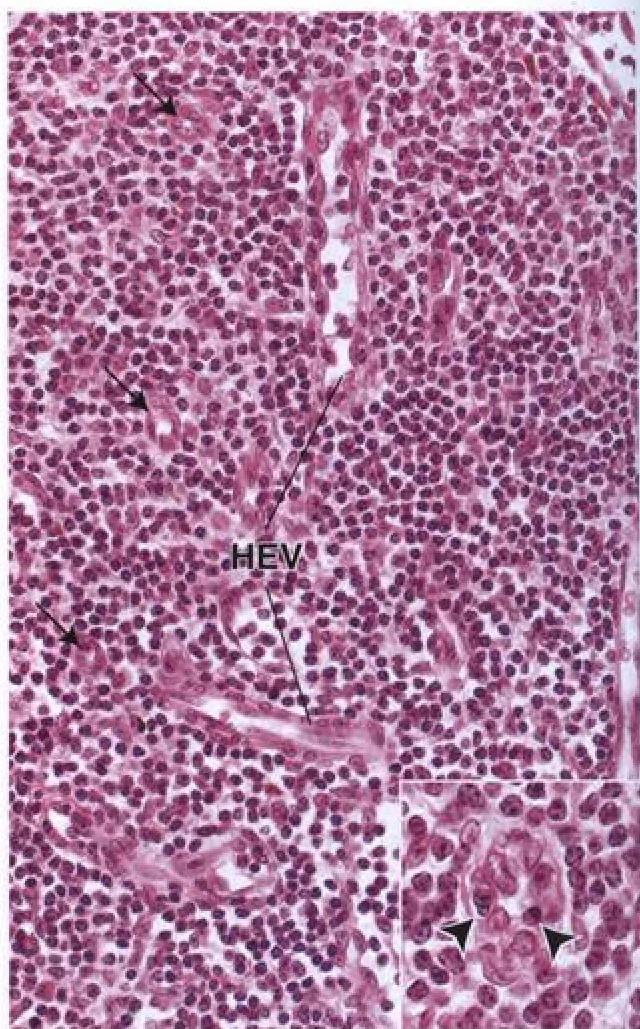


FIGURA 14.23. Microfotografía de la corteza profunda de un ganglio linfático. En esta microfotografía se ven varias vénulas de endotelio alto (*HEV*) en cortes longitudinales y también en cortes transversales (*flechas*). Estos vasos tienen un revestimiento de células endoteliales cúbicas. En algunos preparados las paredes de una HEV pueden estar infiltradas por linfocitos en proceso de migración, lo cual dificulta su identificación. 400 ×. **Detalle.** En el corte transversal de la HEV que se ve aquí con un aumento mayor aparecen dos linfocitos (*puntas de flecha*) en proceso de migración desde la luz vascular hacia el parénquima del ganglio linfático. 640 ×.

penetran en los nódulos linfáticos para iniciar una respuesta inmunitaria. Algunos antígenos quedan atrapados en la superficie de las células dendríticas foliculares mientras que otros son procesados por los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B, lo que conduce a la activación y la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos productores de anticuerpos y linfocitos B con memoria.

Los plasmocitos migran luego a los cordones medulares donde sintetizan y liberan anticuerpos específicos hacia la linfa que fluye por los senos. En los nódulos

linfáticos en reposo los plasmocitos constituyen del 1 a 3% de las células. Su cantidad aumenta de manera espectacular durante una respuesta inmunitaria, con lo cual aumenta la cantidad de inmunoglobulinas circulantes. Los linfocitos B con memoria pueden abandonar los ganglios linfáticos y circular hacia diversas regiones del organismo en donde pueden proliferar en respuesta a la exposición ulterior a su antígeno específico. La presencia de linfocitos con memoria en diversas partes del cuerpo asegura una respuesta más rápida frente al antígeno, la respuesta secundaria.

Los ganglios linfáticos en los que los linfocitos están respondiendo a antígenos con frecuencia aumentan de tamaño, lo que refleja de la proliferación de los linfocitos y la formación de centros germinativos. Este fenómeno se ve con suma frecuencia en los ganglios linfáticos del cuello en respuesta a infecciones nasales u orofaríngeas. Es común que este aumento de tamaño del ganglio linfático se designe con el término "adenomegalia".

Timo

El timo es un órgano linfoepitelial situado en el mediastino anterosuperior

El timo es un órgano bilobulado que está situado en el mediastino anterior, por arriba del corazón y por delante de los grandes vasos. Deriva bilateralmente de la tercera (y a veces también la cuarta) bolsa faríngea. Durante el desarrollo embrionario el epitelio endodérmico faríngeo se invagina y el rudimento tímico crece caudalmente como una prolongación tubular dentro del mediastino del tórax. El extremo de avance prolifera y al final pierde la conexión con el epitelio faríngeo. ***Células madre linfoides multipotenciales*** (***CFU-L***) de la médula ósea cuyo destino es convertirse en linfocitos T inmunocompetentes invaden el rudimento epitelial y ocupan los espacios entre las células epiteliales de manera que el timo se transforma en un órgano linfoepitelial.

En el momento del nacimiento el timo está completamente formado y es funcional. Persiste como un órgano grande más o menos hasta el momento de la pubertad, cuando la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T se reducen y la mayor parte del tejido linfático es reemplazada por tejido adiposo (involución). El timo puede ser reestimulado en situaciones en las que se necesite una proliferación rápida de los linfocitos T.

Arquitectura general del timo

El timo está rodeado por un tejido conjuntivo que lo divide en los lobulillos tímicos

El timo posee una fina ***cápsula*** de tejido conjuntivo desde la cual se extienden tabiques o ***trabéculas*** hacia el interior del parénquima del órgano. La cápsula y las trabéculas contienen vasos sanguíneos, vasos linfáticos eferentes (pero no aferentes) y nervios. Además de fibras colágenas y fibroblastos el tejido conjuntivo del timo contiene cantidades variables de plasmocitos, granulocitos, linfocitos, mastocitos, adipocitos y macrófagos.

Las trabéculas delimitan regiones de parénquima llamadas ***lobulillos tímicos***. En realidad no son verdaderos lobulillos sino más bien casquetes de corteza sobre porciones del tejido medular más profundo, muy retorcido pero continuo (fig. 14.24 y lámina 37, p. 479). En algunos planos de corte la disposición "lobulillar" del

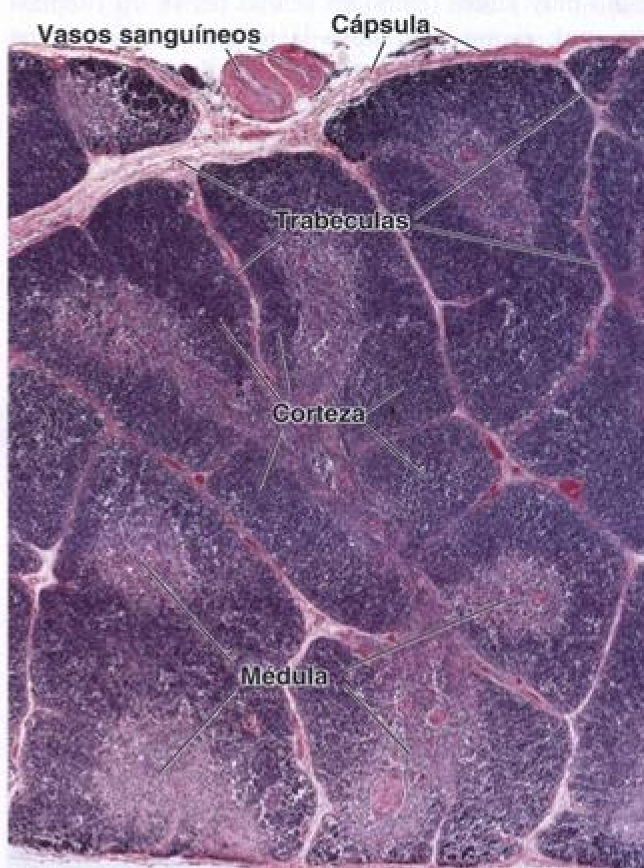


FIGURA 14.24. Microfotografía de un timo humano de lactante. En este corte teñido con H-E se ven lobulillos múltiples separados por tabiques o trabéculas de tejido conjuntivo que se extienden hacia el interior del órgano desde la cápsula circundante. Cada lobulillo está compuesto por una corteza basófila más oscura y una médula más pálida y relativamente eosinófila. La médula en realidad es una masa ramificada continua que está rodeada por la corteza. La corteza contiene muchos linfocitos muy juntos, mientras que los linfocitos de la médula están más separados y su cantidad es menor. Obsérvese que en algunos casos la médula puede guardar cierta semejanza con los centros germinativos de los nódulos linfáticos (arriba, a la derecha y en el centro, a la izquierda). Estas regiones medulares que parecen aisladas en realidad son continuas con el resto del tejido medular, aunque esta continuidad pueda no ser obvia en el plano del corte. 25 ×.

casquete cortical y del tejido medular determina que se vean semejantes a un nódulo linfático con un centro germinativo, lo que con frecuencia es motivo de confusión para los estudiantes. Otras características morfológicas (que se describirán después) permiten la identificación positiva del timo en los cortes histológicos.

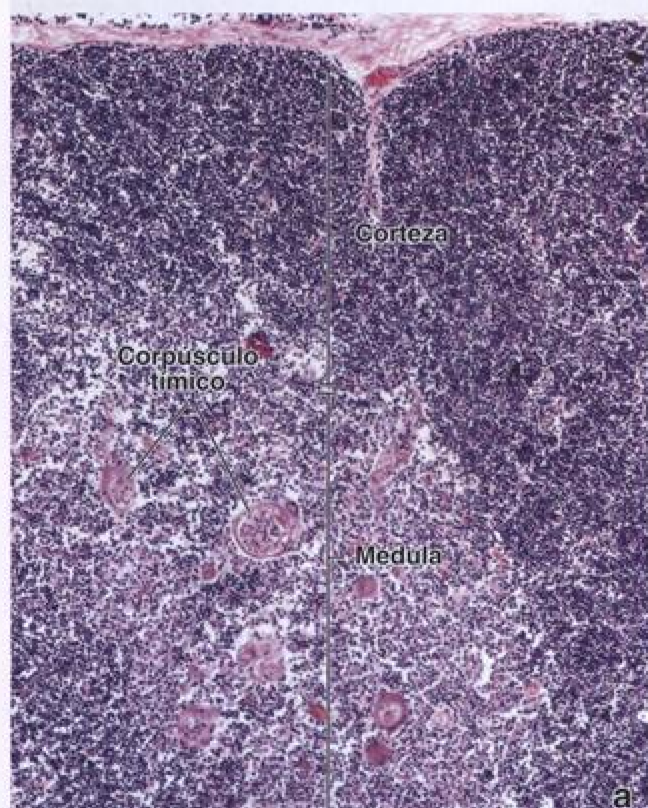
El parénquima tímico contiene linfocitos T en desarrollo en una malla extensa formada por las células epiteliorreticulares

La porción externa del parénquima, o sea la ***corteza tímica***, es muy basófila en los cortes teñidos con H-E por la gran cantidad de linfocitos T en desarrollo que están muy juntos (como las células tienen un citoplasma muy escaso predomina la tinción nuclear). Estos linfocitos T, también denominados ***timocitos***, ocupan los espacios en una malla extensa de ***células epiteliorreticulares*** o ***reticuloepiteliales*** (*fig. 14.25*). Entre las células corticales también hay macrófagos dispersos. Los linfocitos T en desarrollo derivan de CFU-L que se originan en la médula ósea. Conforme avanza el desarrollo en el timo las células derivadas de las CFU-L atraviesan una serie de etapas evolutivas que se distinguen por la expresión de moléculas CD diferentes.

Como su nombre lo indica, las células epiteliorreticulares tienen características tanto de células epiteliales como de células reticulares. Proveen una armazón o estroma para los linfocitos T en desarrollo; por lo tanto, son los equivalentes de las células reticulares y sus fibras reticulares asociadas de los otros tejidos y órganos linfáticos. Sin embargo, el timo carece de células reticulares del tejido conjuntivo y de sus fibras. Las células epiteliorreticulares exhiben ciertas características distintivas de los epitelios, como las uniones intercelulares y los filamentos intermedios.

Se reconocen seis tipos de células epiteliorreticulares según su función: tres tipos en la corteza y tres en la médula. Cada tipo se designa con un número romano. En la corteza están los tipos siguientes:

- *Células epiteliorreticulares de tipo I*, que están ubicadas en el límite entre la corteza y la cápsula de teji-



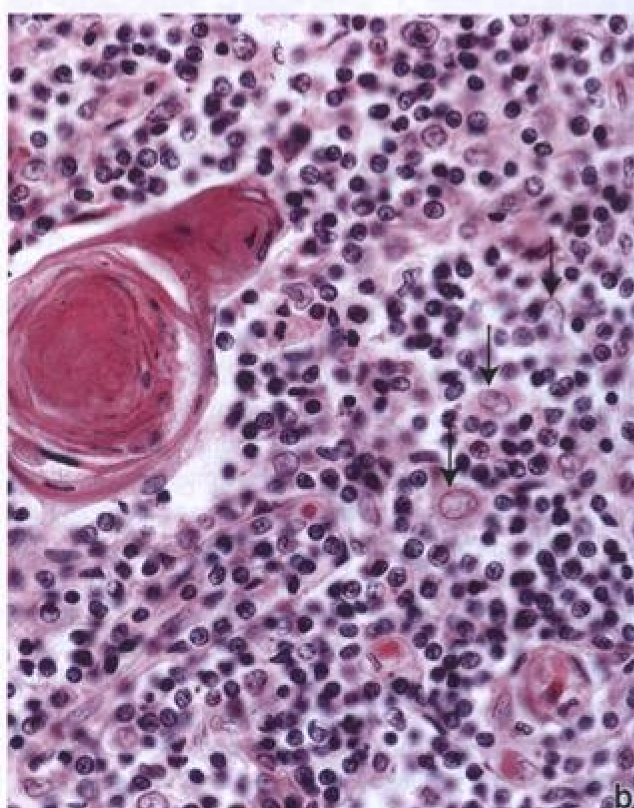


FIGURA 14.25. Microfotografías de un timo humano. a. La corteza contiene una población densa de linfocitos T pequeños en proceso de maduración que es la causa de la tinción oscura de esta región del timo. La médula, que aparece más clara, también contiene los corpúsculos tímicos que se tiñen con la eosina y sirven como característica adicional para distinguirla. 120 ×. **b.** Esta microfotografía con más aumento muestra la médula con un corpúsculo tímico (*a la izquierda*) y las células circundantes. Los corpúsculos tímicos son masas aisladas de células epiteliorreticulares de tipo VI muy juntas y dispuestas en forma concéntrica; estas células tienen núcleos aplanados. La masa más central del corpúsculo tiene células queratinizadas por completo. Además de muchos linfocitos en la fotografía se ven células epiteliorreticulares de tipo V (*flechas*) con sus citoplasmas eosinófilos y sus núcleos pálidos grandes. 600 ×.

do conjuntivo así como en el límite entre el parénquima cortical y las trabéculas. También rodean la adventicia de los vasos sanguíneos corticales. En esencia, las células epiteliorreticulares de tipo I sirven para separar el parénquima tímico del tejido conjuntivo del órgano. Las zonulae occludentes entre estas células son un reflejo de su función como barrera que aísla los linfocitos T en desarrollo del tejido conjuntivo del timo, es decir la cápsula, las trabéculas y el tejido conjuntivo perivascular.

- *Células epiteliorreticulares de tipo II*, que están situadas en la corteza. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se pueden ver maculae adherentes (desmosomas) que unen las largas prolongaciones citoplasmáticas de células contiguas. El cuerpo celular y las prolongaciones citoplasmáticas contienen filamentos intermedios abundantes. A causa de sus prolongaciones, estas células tienen forma estrellada. Poseen un núcleo grande que se tiñe pálidamente con H-E por su eucromatina abundante. Esta característica nuclear permite la fácil identificación de la célula en los preparados para la microscopia óptica. Las células de tipo II compartimentan la corteza en regiones aisladas para los linfocitos T en desarrollo. A diferencia de las células de tipo I, las células de tipo II expresan moléculas del MHC I y del MHC II, que participan en la educación de los timocitos.
- *Células epiteliorreticulares de tipo III*, que están ubicadas en el límite entre la corteza y la médula. El MET permite detectar zonulae occludentes entre las prolongaciones citoplasmáticas laminares de células contiguas. Al igual que las células de tipo I, las células epiteliorreticulares de tipo III crean una barrera funcional, en este caso entre la corteza y la médula. Como las células de tipo II, poseen moléculas del MHC I y del MHC II.
- *Macrófagos*, que están en la corteza tímica y tienen a su cargo la fagocitosis de los linfocitos T que no cumplen con las exigencias de la educación timocítica. Estos linfocitos T están programados para morir antes de abandonar la corteza. Alrededor del 98% de los linfocitos T sufren esta apoptosis y luego son fatigados por los macrófagos. Los macrófagos de la corteza son difíciles de identificar en los preparados teñidos con H-E pero la reacción del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) permite verlos con facilidad porque tiñe sus numerosos lisosomas grandes. A causa de esta propiedad tintorial se dice que los macrófagos son ***PAS positivos***.

Aunque las células epiteliorreticulares de la corteza tímica desempeñan una función importante en el desarrollo de los linfocitos T inmunocompetentes, varios datos recientes indican que los linfocitos T en las distintas etapas de la diferenciación controlan la microarquitectura de las células epiteliorreticulares tímicas, un fenómeno llamado "intercomunicación" (en inglés, *crosstalk*). En consecuencia, durante el desarrollo de las células T tanto estas células como las células epiteliorreticulares ejercen influencia unas sobre otras.

Los corpúsculos tímicos o de Hassall (derivados de células epiteliorreticulares de tipo VI) constituyen una característica distintiva de la médula del timo

La ***médula tímica***, o sea la porción interna o profunda del parénquima, contiene una gran cantidad de células epiteliorreticulares y linfocitos T agrupados laxamente (*fig. 14.25*). La médula se tiñe con menos intensidad que la corteza porque, al igual que los centros germinativos de los nódulos linfáticos, contiene principalmente linfocitos grandes. Estos linfocitos tienen núcleos pálidos y cuantitativamente más citoplasma que los linfocitos pequeños. Al igual que la corteza, la médula posee tres tipos de células epiteliorreticulares:

- *Células epiteliorreticulares de tipo IV*, que están situadas entre la corteza y la médula cerca de las células de tipo III. Poseen prolongaciones laminares con zonulae occludentes entre células de tipo IV contiguas así como entre estas y las células de tipo III. En cooperación con las células de tipo III crean la barrera a la altura del límite corticomedular.
- *Células epiteliorreticulares de tipo V*, que se distribuyen por toda la médula. Como ocurre con las células de tipo II de la corteza, las prolongaciones de las células contiguas están unidas por desmosomas para proveer la armazón celular de la médula y para compartimentar grupos de linfocitos. Sus núcleos contrastan mucho con los núcleos de los linfocitos, que se tiñen con gran intensidad.
- *Células epiteliorreticulares de tipo VI*, que forman la característica distintiva más típica de la médula tímica, los ***corpúsculos de Hassall*** o ***corpúsculos tímicos*** (*fig. 14.26* y lámina 37, p. 479). Los corpúsculos tímicos son masas aisladas de células epiteliorreticulares de tipo VI muy juntas, dispuestas concéntricamente, que exhiben núcleos aplanados. Los estudios de estas células con el MET permiten la detección de gránulos de queratohialina, haces de filamentos intermedios e inclusiones lipídicas en el citoplasma. Las células están unidas por medio de desmosomas. En el centro de un corpúsculo tímico pueden hallarse indicios de queratinización, lo cual no es una sorpresa dado que estas células derivan del epitelio faríngeo. Los corpúsculos tímicos son componentes multicelulares activos desde el punto de vista funcional, distintos desde el punto de vista antigénico y exclusivos de la médula del timo. Aunque su función no se conoce bien, se cree que los corpúsculos de

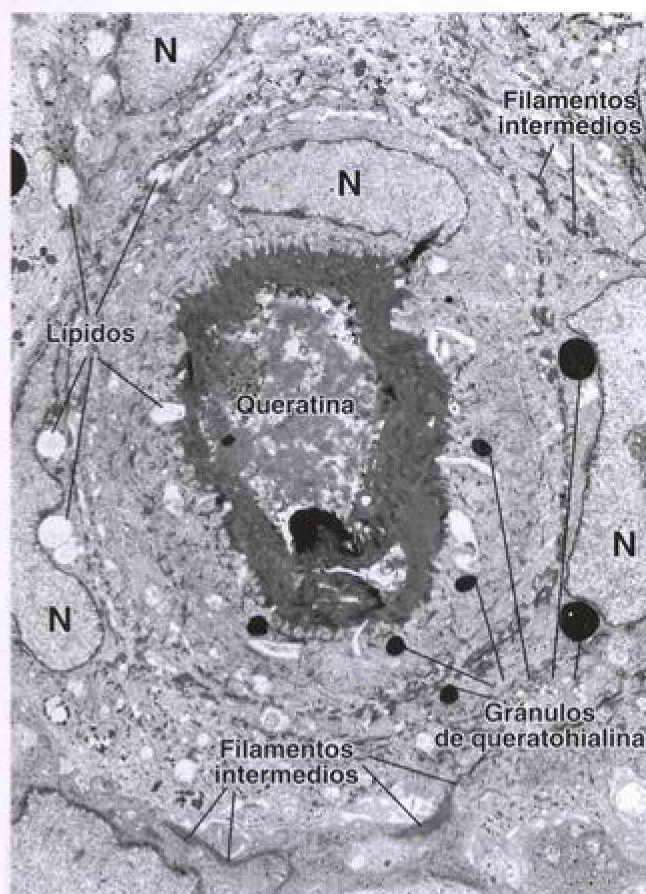


FIGURA 14.26. Microfotografía electrónica de un corpúsculo tímico (de Hassall). Esta microfotografía electrónica de relativamente poco aumento muestra algunos de los núcleos (*N*) y citoplasmas de las células epiteliorreticulares de disposición concéntrica que forman un corpúsculo tímico (de Hassall). En el citoplasma de las células epiteliorreticulares también se ven haces de filamentos intermedios, gránulos de queratohialina e inclusiones lipídicas. En el centro del corpúsculo tímico están las células epiteliorreticulares que han sufrido queratinización completa (*estrato central más electrondenso*). 5 000 ×. (Gentileza del Dr. Johannes A.G. Rhodin.)

Hassall producen interleucinas (IL-4 e IL-7) que actúan en la diferenciación y la educación de los linfocitos T en el timo.

Los vasos sanguíneos abandonan las trabéculas para introducirse en el parénquima del timo. Es típico que los vasos sanguíneos entren en la médula desde las partes más profundas de las trabéculas y lleven consigo una vaina de tejido conjuntivo. Esta vaina de tejido conjuntivo perivascular tiene un espesor variable. Es más gruesa alrededor de los vasos de mayor calibre y se torna gradualmente más fina alrededor de los vasos más pequeños. Donde es gruesa contiene fibras reticulares, fibroblastos, macrófagos, plasmocitos y otras células halladas en el tejido conjuntivo laxo; donde es delgada puede contener sólo fibras reticulares y fibroblastos ocasionales.

Barrera hematotímica y educación de los linfocitos T

La barrera hematotímica protege a los linfocitos en desarrollo en el timo de la exposición a los antígenos

A los linfocitos que llegan a la corteza tímica se les impide el contacto con antígenos por medio de una barrera física llamada ***barrera hematotímica*** (*fig. 14.27*). Los componentes que forman la barrera hematotímica entre los linfocitos T y la luz de los vasos sanguíneos corticales son, desde la luz vascular hacia afuera:

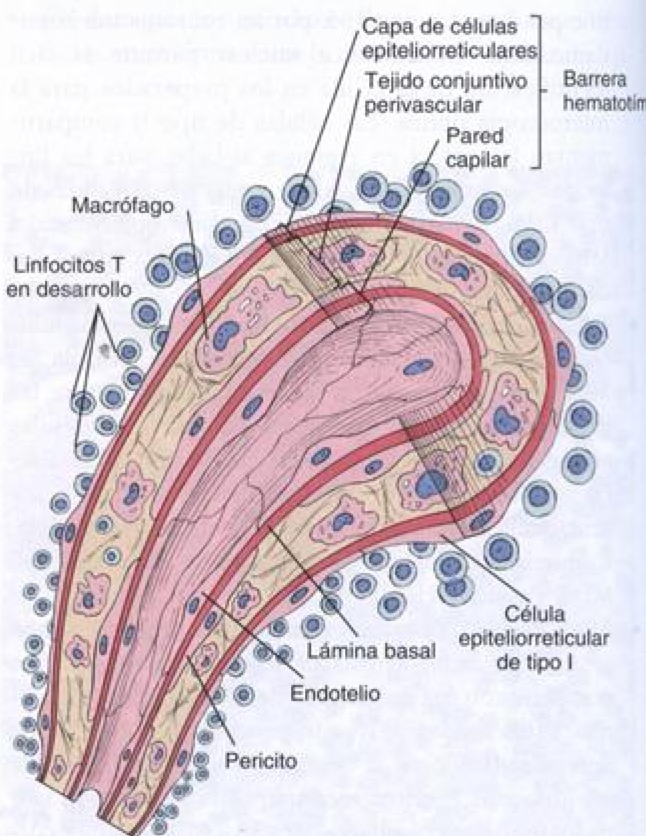


FIGURA 14.27. Diagrama esquemático de la barrera hematotímica. La barrera hematotímica consta de tres elementos principales: 1) el endotelio capilar y su lámina basal, 2) el tejido conjuntivo perivascular que contiene macrófagos y 3) las células epiteliorreticulares de tipo I con su lámina basal. El tejido conjuntivo perivascular está encerrado entre la lámina basal de las células epiteliorreticulares y la lámina basal de las células endoteliales. Estas capas proveen la protección necesaria a los linfocitos T inmaduros en proceso de desarrollo y los separan de los linfocitos maduros inmunocompetentes que circulan en el torrente sanguíneo.

- El *endotelio* de revestimiento de la pared capilar. El capilar es del tipo continuo con zonulae occludentes entre las células endoteliales. Es muy impermeable a las macromoléculas y se considera un componente estructural importante de la barrera en el parénquima cortical. La *lámina basal* de las células endoteliales y los *pericitos* ocasionales también son parte de la pared capilar.
- Los *macrófagos* en el tejido conjuntivo perivascular. Las moléculas antigénicas que escapan de la luz capilar hacia el parénquima cortical pueden ser fagocitadas por los macrófagos que están en este tejido.
- Las *células epiteliorreticulares de tipo I* con sus zonulae occludentes. Estas células proveen protección adicional a los linfocitos T en desarrollo. Las células epiteliorreticulares rodean la pared capilar en la corteza y junto con su lámina basal representan otro componente estructural importante de la barrera hematotímica.

El timo es el sitio de la educación de los linfocitos T

Durante la vida fetal el timo está poblado por células madre linfoides multipotenciales que provienen de la médula ósea y están destinadas a convertirse en linfocitos T inmunocompetentes. La maduración y la diferenciación de las células madre en linfocitos T inmunocompetentes se denomina ***educación timocítica*** (*fig. 14.28*). Este proceso se caracteriza por la expresión y la desaparición de antígenos CD superficiales específicos.

La expresión de las moléculas CD2 y CD7 en la superficie celular indica una etapa inicial (***negativa doble***) de la diferenciación. A esta etapa inicial le sigue la expresión de la molécula CD1, que señala la etapa intermedia de la diferenciación de los linfocitos T. Conforme progresa la maduración las células expresan TCR, CD3 y las moléculas CD4 y CD8 (***etapa positiva doble***). Luego las células epiteliorreticulares de los tipos II y III les presentan a estas células antígenos propios y no propios (extraños). Si el linfocito reconoce las moléculas de MHC "propias" y el antígeno "propio" o extraño sobrevivirá (***selección positiva***). Si no lo hace, morirá. Los linfocitos que pasan la prueba de la selección positiva abandonan la corteza y entran en la médula. Allí

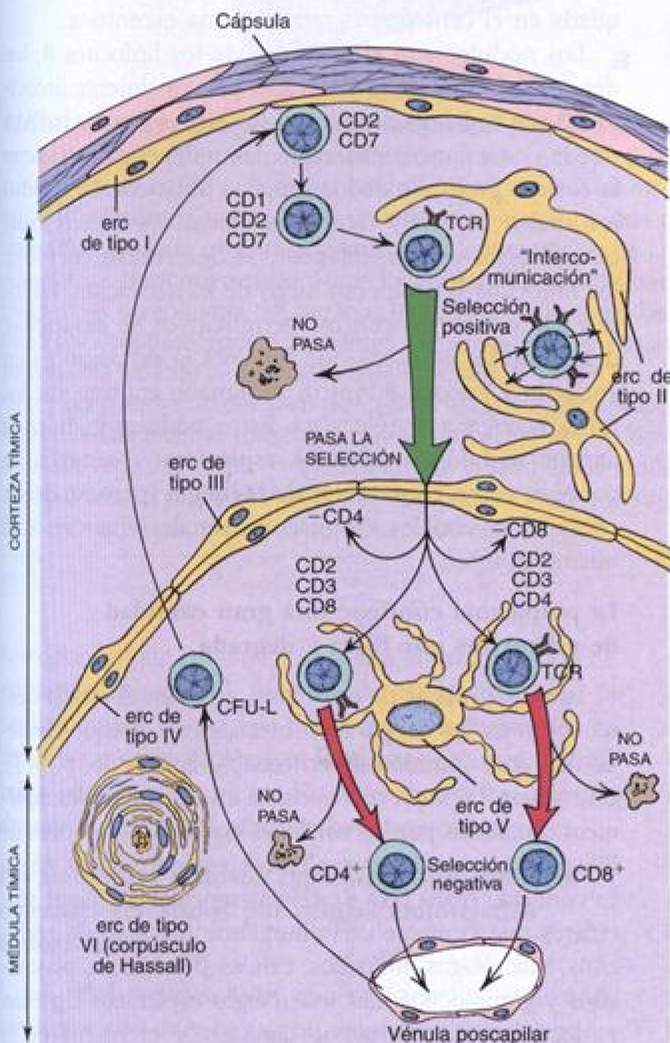


FIGURA 14.28. Diagrama esquemático de las etapas principales de la educación timocítica. El proceso de maduración y diferenciación de las células madre linfáticas multipotenciales (CFU-L) en linfocitos T inmunocompetentes se realiza por la expresión y la desaparición de antígenos CD superficiales específicos. Las células madre CFU-L entran en la médula del timo a través de una vénula poscapilar y luego migran hacia la periferia del lobulillo tímico. La presencia de moléculas CD2 y CD7 en la superficie celular indica una etapa inicial de la diferenciación. A esto le sigue la expresión de la molécula CD1, que señala la etapa intermedia de diferenciación de los linfocitos T. Conforme progresa la maduración, las células expresan las siguientes moléculas: TCR, CD3, CD4 y CD8. Ahora las células epiteliorreticulares (*erc*) de tipo II y de tipo III les presentan a estos linfocitos antígenos propios y extraños. Si el linfocito reconoce las moléculas de MHC propias y los antígenos propios o extraños sobrevivirá al proceso de selección (selección positiva); en cambio, si no lo hace morirá. Los linfocitos que pasan la prueba de selección positiva abandonan la corteza y se introducen en la médula. Allí sufren otro proceso de selección en el que los linfocitos programados para actuar contra antígenos propios presentados por las moléculas de MHC propias se eliminan (selección negativa). Las células que sobreviven a esta selección se convierten en linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos o linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes. Estos linfocitos ahora están listos para actuar en la respuesta inmunitaria; abandonan el timo desde la médula y entran en la circulación sanguínea. Las sustancias hormonales secretadas por las células epiteliorreticulares de tipo VI en el corpúsculo tímico (de Hassall) promueven el proceso de educación timocítica. Obsérvese la distribución de los seis tipos de células epiteliorreticulares.

sufren otro proceso de selección en el cual los linfocitos que reconocen el antígeno "propio" presentado por las moléculas de MHC propias son eliminados (***selección negativa***). Las células que sobreviven se convierten en linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos (al perder CD4 y retener CD8) o en linfocitos T $CD4^+$ coadyuvantes (al perder CD8 y retener CD4). Esta etapa recibe el nombre de ***etapa positiva simple***. Ahora los linfocitos abandonan el timo al pasar desde la médula hacia la circulación sanguínea. El proceso de la educación timocítica es promovido por sustancias secretadas por las células epitelio-rreticulares, entre las que hay interleucinas (IL-4 e IL-7), factores estimulantes de colonias e interferón γ.

Bazo

El bazo tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado y es el órgano linfático más grande. Está situado en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal y tiene una irrigación abundante.

El bazo filtra la sangre y reacciona inmunológicamente ante los antígenos transportados por ella

El bazo cumple funciones de filtración mecánica e inmunológica. Además de una gran cantidad de linfocitos el bazo contiene espacios o conductos vasculares especializados, una malla de células reticulares y fibras reticulares y una provisión abundante de macrófagos y células dendríticas. Estos componentes permiten que el bazo escudriñe inmunológicamente la sangre, del mismo modo que los macrófagos y las células dendríticas de los ganglios linfáticos escudriñan la linfa.

El bazo está rodeado por una ***cápsula*** de tejido conjuntivo denso desde la cual parten ***trabéculas*** hacia el parénquima del órgano (*fig. 14.29*). El tejido conjuntivo de la cápsula y las trabéculas contiene ***miofibroblastos***. Estas células contráctiles también producen las fibras extracelulares del tejido conjuntivo. En muchos mamíferos el bazo almacena grandes volúmenes de eritrocitos como reserva. En estas especies la contracción de los miofibroblastos de la cápsula y las trabéculas contribuye a la liberación de los eritrocitos almacenados hacia la circulación sistémica. El bazo humano normalmente retiene poca cantidad de sangre pero posee la capacidad de contraerse por acción de las células contráctiles capsulares y trabeculares.

El ***hilio***, ubicado en la superficie medial del bazo, es el sitio por donde pasan la arteria y la vena esplénicas, los nervios que inervan el órgano y los vasos linfáticos que lo drenan. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa blanca cerca de las trabéculas y son una vía por la cual los linfocitos abandonan el bazo.

La sustancia del bazo se llama pulpa esplénica, que desde los puntos de vista morfológico y funcional puede dividirse en dos regiones: (***pulpa blanca*** y ***pulpa roja***) según el color de cada una en el estado fresco. En el corte la pulpa blanca aparece como regiones de color blanco grisáceo circulares o alargadas que están rodeadas por la pulpa roja.

La pulpa blanca consiste en una gruesa acumulación de linfocitos alrededor de una arteria

La pulpa blanca está compuesta por tejido linfático, en su mayor parte linfocitos. En los cortes teñidos con H-E la pulpa blanca aparece basófila a causa de la heterocromatina densa en los núcleos de los numerosos linfocitos (lámina 35, p. 475). Las ramas de la arteria esplénica atraviesan la cápsula y las trabéculas y luego se introducen en la pulpa blanca. Dentro de la pulpa blanca la rama de la arteria esplénica recibe el nombre de ***arteria central***. Los linfocitos que se aglomeran alrededor de la arteria central forman la ***vaina linfática periarterial*** (***PALS***). La PALS tiene una configuración más o menos cilíndrica que se adapta al trayecto de la arteria central. En los cortes transversales, la PALS adquiere un aspecto circular y puede parecerse a un nódulo linfático. Sin embargo, la presencia de la arteria central sirve para distinguir la PALS de los nódulos linfáticos típicos hallados en otros sitios. En la PALS hay nódulos que aparecen como expansiones focalizadas y desplazan a la arteria central, de manera que esta ya no queda en el centro sino que se torna excéntrica.

Los nódulos son el territorio de los linfocitos B; los demás linfocitos de la PALS son principalmente linfocitos T que rodean los nódulos. En consecuencia, la PALS puede considerarse una región timodependiente, como la corteza profunda de los ganglios linfáticos. Los nódulos suelen contener centros germinativos que, al igual que en otros tejidos linfáticos, se desarrollan conforme los linfocitos B proliferan luego de su activación. En los seres humanos los centros germinativos se desarrollan dentro de las 24 horas que siguen a la exposición a un antígeno y pueden adquirir un tamaño enorme que los torna visibles a simple vista. Estos nódulos grandes se llaman ***nódulos*** o ***folículos esplénicos*** y también se conocen como ***corpúsculos de Malpighi*** (pero no deben confundirse con los corpúsculos renales, que tienen el mismo nombre).

La pulpa roja contiene una gran cantidad de eritrocitos que filtra y degrada

La pulpa roja es de color rojo, tanto en el estado fresco como en los preparados histológicos, porque contiene una gran cantidad de eritrocitos (lámina 36, p. 477). En esencia, la pulpa roja consiste en los ***sinusoides esplénicos*** separados por los ***cordones esplénicos*** (cordones de Billroth). Los cordones esplénicos están formados por la ya conocida malla laxa de células reticulares y fibras reticulares que contiene una abundante cantidad de eritrocitos, macrófagos, linfocitos, células dendríticas, plasmocitos y granulocitos. Los macrófagos esplénicos fagocitan y degradan los eritrocitos dañados y el hierro de la

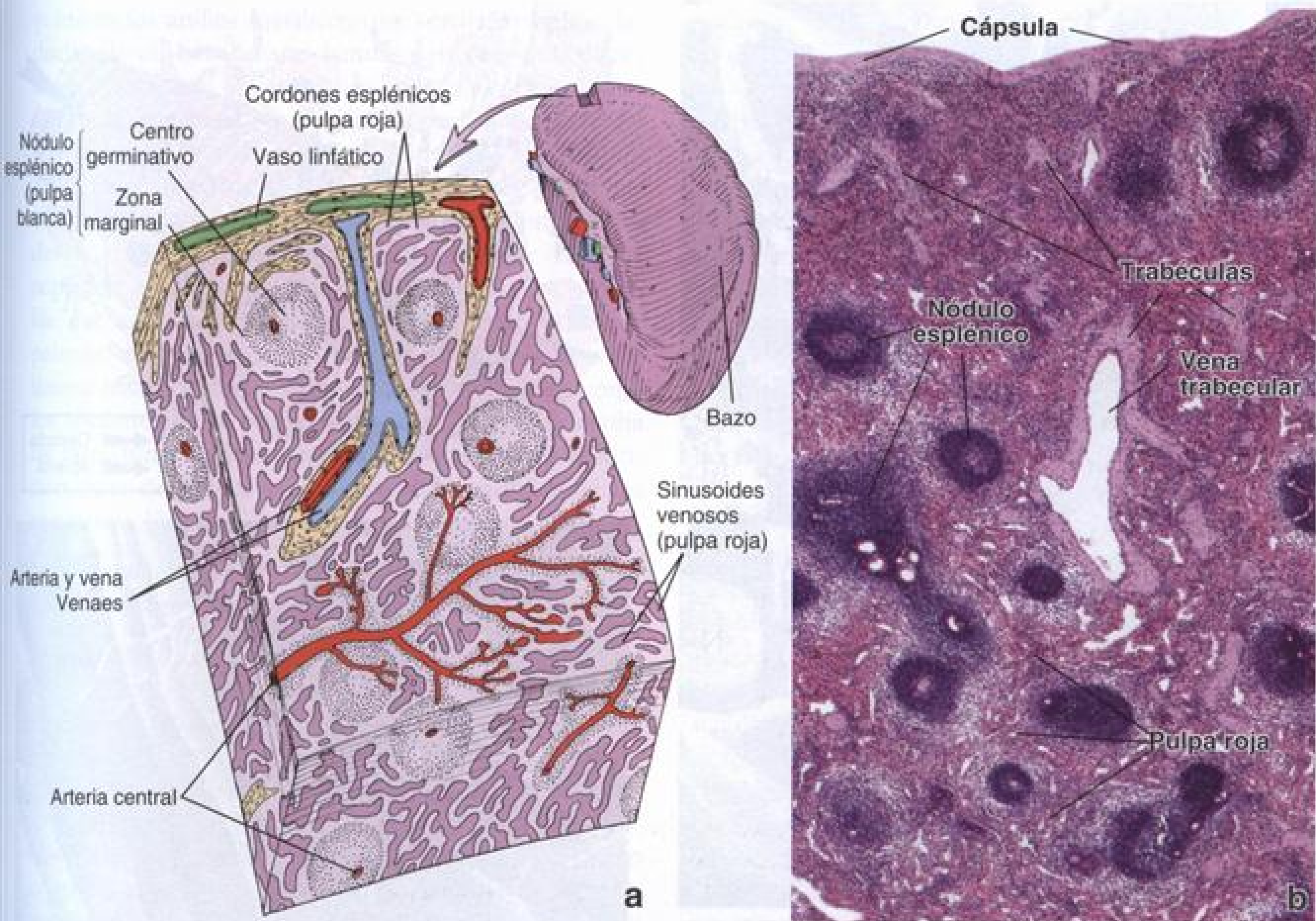


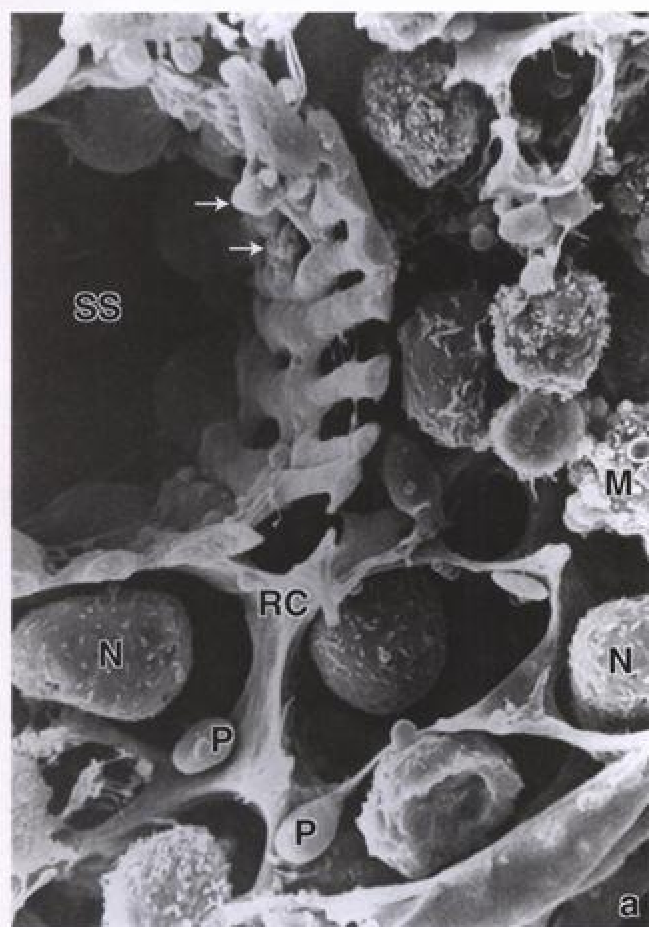
FIGURA 14.29. Diagrama esquemático y microfotografía de la estructura esplénica. a. El parénquima esplénico se divide en pulpa blanca y pulpa roja. La pulpa blanca consiste en aglomeraciones cilíndricas de linfocitos dispuestos alrededor de una arteria central para formar la vaina linfática periarterial (PALS). A lo largo de la PALS aparecen nódulos linfáticos. Cuando se ve un corte transversal de una parte de la vaina que contiene un nódulo la arteria central tiene una ubicación excéntrica dentro de la aglomeración de linfocitos. La pulpa roja consiste en sinusoides venosos rodeados por los cordones esplénicos (de Billroth). Alrededor del bazo hay una cápsula de la que parten trabéculas que se introducen en el parénquima del órgano. Tanto la cápsula como las trabéculas tienen aspecto de tejido conjuntivo denso infiltrado por miofibroblastos abundantes. Los vasos sanguíneos atraviesan la cápsula y las trabéculas en su trayecto hacia el parénquima y desde él. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa blanca cerca de las trabéculas. **b.** En esta microfotografía con poco aumento del bazo pueden verse los mismos componentes ilustrados en el diagrama de la izquierda. Obsérvese la cápsula con muchas trabéculas que se proyectan dentro del parénquima esplénico. En el centro hay una trabécula que tiene una vena trabecular a través de la cual la sangre abandona el órgano. La pulpa roja constituye la mayor parte del tejido esplénico. La pulpa blanca contiene tejido linfático que sigue a la arteria central y la envaina. Los nódulos esplénicos están formados por expansiones de la pulpa blanca. 45 ×.

hemoglobina que contenían se utiliza en la formación de eritrocitos nuevos. El proceso de degradación de la hemoglobina y el reciclaje del hierro comienzan dentro de los macrófagos esplénicos. En ciertas especies (roedores y felinos), pero no en los seres humanos (excepto durante la vida fetal), también hay megacariocitos.

Los sinusoides venosos esplénicos son capilares especiales revestidos por células endoteliales bastoniformes

Las células endoteliales que revisten los sinusoides esplénicos son muy largas. Su diámetro mayor es paralelo al eje longitudinal del vaso (*fig. 14.30*). Entre las células contiguas hay pocos puntos de contacto y, por lo tanto, se producen espacios intercelulares prominentes. Estos espacios permiten que los eritrocitos entren en los sinusoides y salgan de ellos con gran facilidad. Las prolongaciones de los macrófagos se insinúan entre las células endoteliales y dentro de la luz sinusoidal para tratar de detectar antígenos extraños en la sangre circulante.

Los sinusoides carecen de una lámina basal continua. En su lugar hay bandas anulares de material de lámina basal que rodean las células endoteliales como



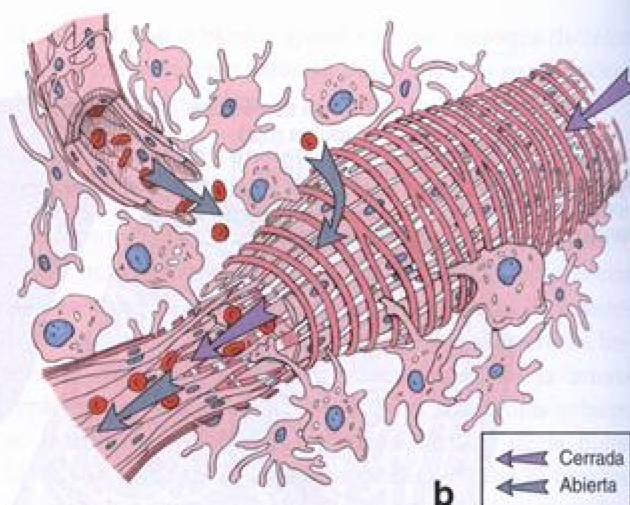




FIGURA 14.30. Estructura del sinusoide esplénico y del cordón de Billroth. a. Esta microfotografía electrónica de barrido muestra un corte transversal de un sinusoide esplénico (*SS*) en el que se ve la estructura reticulada de su pared. A través de las muchas aberturas que hay en la pared se introducen prolongaciones de macrófagos (*flechas*) en la luz sinusoidal. En el resto de la fotografía aparecen las prolongaciones de las células reticulares (*RC*), cuya superficie es típicamente lisa. Los espacios en esta armazón de células reticulares contienen neutrófilos (*N*), macrófagos (*M*) y plaquetas (*P*). 4 000 ×. **b.** Diagrama esquemático de una reconstrucción de la estructura de un sinusoide esplénico. Obsérvese la dirección del flujo sanguíneo en la circulación abierta y en la circulación cerrada. **c.** Microfotografía electrónica de barrido de un sinusoide esplénico que muestra la arquitectura de la pared sinusoidal vista desde la luz del vaso. Se ven células endoteliales alargadas (bastoniformes) paralelas que están conectadas a intervalos por prolongaciones laterales. En el ángulo inferior derecho se nota la tumefacción que produce el núcleo en una de estas células. También son visibles algunos de los extremos aguzados de las células endoteliales bastoniformes. El macrófago, el neutrófilo y el linfocito están fuera del sinusoide. 5 300 ×. (Reproducida con autorización de Fujita T, Tanaka K, Tokunga J. SEM Atlas of Cells and Tissues. Tokio: Igaku-Shoin, 1981.)

si fueran los anillos metálicos que sostienen unidas las duelas de un barril. Estas bandas son perpendiculares al eje longitudinal de las células endoteliales. Este material de lámina basal se tiñe con la reacción del PAS o con impregnaciones argénticas (lámina 36, fig. 3, p. 477). En la pared de los sinusoides esplénicos no hay células musculares lisas ni pericitos. Las prolongaciones de las células reticulares pueden extenderse hasta la superficie basal de las células endoteliales y es probable que estén asociadas con las fibras reticulares que parecen mezclarse con los anillos perisinusoidales de lámina basal. La sangre llena tanto los sinusoides como los cordones de la pulpa roja y con frecuencia oculta las estructuras subyacentes. En consecuencia, la distinción entre sinusoides y cordones se torna difícil en los cortes histológicos.

La circulación dentro de la pulpa roja permite que los macrófagos detecten antígenos en la sangre

Las ramas de la arteria esplénica se introducen en la pulpa blanca desde las trabéculas. En el parénquima esplénico la arteria central emite ramas para la propia pulpa blanca y para los sinusoides de su periferia, llamados ***sinusoides marginales*** (véase fig. 14.29). La arteria central continúa hacia la pulpa roja, donde se ramifica en varias arteriolas bastante rectas conocidas como ***arteriolas peniciladas***. Estas terminan por convertirse en capilares arteriales. Algunos capilares arteriales están rodeados por aglomeraciones de macrófagos, motivo por el cual se denominan ***capilares envainados***. Los capilares envainados terminan directamente en la malla reticular de los cordones esplénicos en lugar de conectarse con los sinusoides venosos revestidos de endotelio. La sangre que entra en la pulpa roja de esta manera se filtra a través de los cordones y queda expuesta a sus macrófagos antes de retornar a la circulación colándose a través de las paredes de los sinusoides esplénicos (*fig. 14.31*). Este tipo de circulación recibe el nombre de ***circulación abierta*** y es la única vía por la cual la sangre retorna al circuito venoso en los seres humanos. En otras especies, como la rata y el perro, una parte de la sangre de los capilares envainados pasa directamente a los sinusoides venosos de la pulpa roja. Este tipo de circulación se conoce como ***circulación cerrada***.

La circulación abierta expone la sangre con más eficacia a los macrófagos de la pulpa roja. En las microfotografías electrónicas de transmisión y de barrido con frecuencia se ven eritrocitos en tránsito a través del endotelio sinusoidal que, según se supone, están retornando al sistema vascular desde los cordones de la pulpa roja. La sangre recolectada en los sinusoides drena en las tributarias de las venas trabeculares que luego convergen en venas más grandes y por último abandona el bazo a través de la vena esplénica. La vena esplénica, a su vez, se une a las venas que drenan el intestino para formar la vena porta hepática.

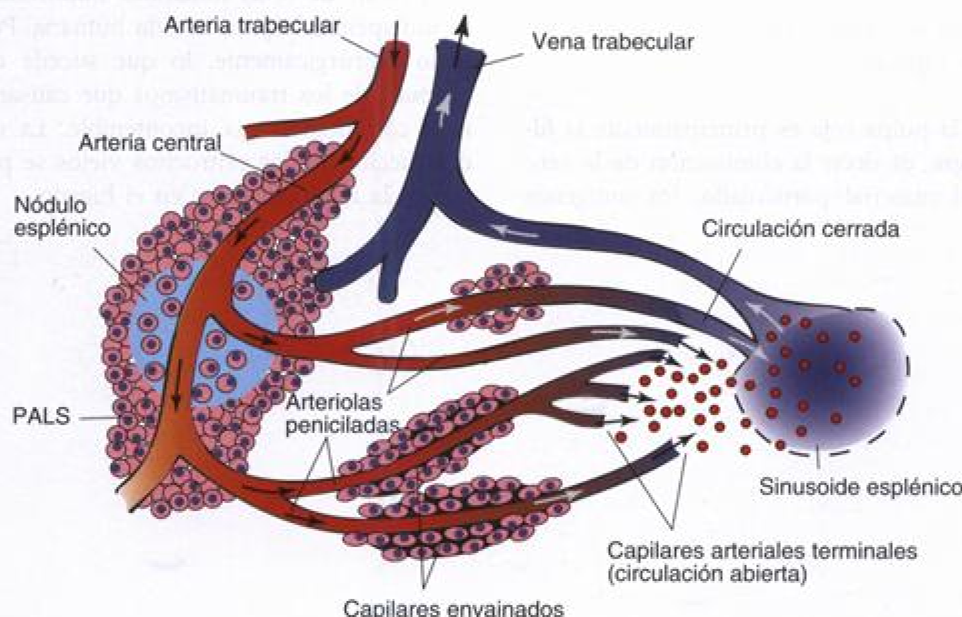


FIGURA 14.31. Diagrama esquemático de las circulaciones abierta y cerrada. En la circulación abierta, que ocurre en los seres humanos, las arteriolas peniciladas desembocan directamente en la malla reticular de los cordones en lugar de conectarse con los sinusoides esplénicos revestidos de endotelio. La sangre que penetra en la pulpa roja se filtra entonces a través de los cordones y queda expuesta a los macrófagos que están alojados allí. En la circulación cerrada, que es típica de otras especies, las arteriolas peniciladas se vacían directamente en los sinusoides venosos de la pulpa roja. *PALS*, vaina linfática periarterial.

El bazo desempeña funciones inmunológicas y hemopoyéticas

Dado que el bazo filtra sangre como los ganglios linfáticos filtran linfa, cumple funciones tanto en el sistema inmunitario como en el sistema hemopoyético.

Las funciones del bazo en el sistema inmunitario comprenden:

- Presentación de antígenos por las APC (sobre todo células dendríticas y macrófagos) e iniciación de la respuesta inmunitaria.
- Activación y proliferación de los linfocitos B y T.
- Producción de anticuerpos contra antígenos presentes en la sangre circulante.
- Eliminación de antígenos macromoleculares de la sangre.

La activación y la proliferación de los linfocitos T y la diferenciación de los linfocitos B y los plasmocitos, así como la secreción de anticuerpos, ocurren en la pulpa blanca del bazo; en este sentido la pulpa blanca es el equivalente de otros órganos linfáticos.

Las funciones hemopoyéticas del bazo comprenden:

- Captación y destrucción de eritrocitos y trombocitos viejos, dañados y anormales.
- Recuperación del hierro de la hemoglobina de los eritrocitos.
- Formación de eritrocitos durante cierta etapa de la vida fetal.
- Almacenamiento de sangre, en especial de eritrocitos, en algunas especies.

La función de la pulpa roja es principalmente la ***filtración de la sangre***, es decir la eliminación de la sangre circulante del material particulado, los antígenos macromoleculares y los eritrocitos y los trombocitos viejos, anormales o dañados. Estas funciones son desempeñadas por los macrófagos alojados en la malla reticular de la pulpa roja. Los eritrocitos viejos, dañados o anormales son degradados por los lisosomas de los macrófagos; el hierro de la hemoglobina se recupera y se almacena en la forma de ferritina o hemosiderina para su futuro reciclaje. El grupo hemo de la molécula se degrada a bilirrubina, que es transportada hacia el hígado a través del sistema porta y conjugada allí con ácido glucurónico. La bilirrubina conjugada se secreta hacia la bilis, que así adquiere su color característico.

Los macrófagos reconocen los eritrocitos viejos o anormales por varios mecanismos diferentes:

- En los ***mecanismos inespecíficos*** son importantes los cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en los eritrocitos viejos; estos se tornan más rígidos y, por lo tanto, son atrapados con mayor facilidad en la red de la pulpa roja.
- Los ***mecanismos específicos*** comprenden la opsonización de la membrana celular con anticuerpos IgG anti-banda 3, lo que desencadena la fagocitosis eritrocítica dependiente del receptor de F_c. Además, en los eritrocitos que envejecen hay modificaciones específicas de la glucosilación de las glucoforinas que actúan como una señal de reconocimiento que desencadena la destrucción de esos eritrocitos por los macrófagos.

A pesar de estas funciones importantes el bazo no es indispensable para la vida humana. Puede ser extirpado quirúrgicamente, lo que sucede con frecuencia después de los traumatismos que causan rotura esplénica con hemorragia incontenible. La captación y la destrucción de los eritrocitos viejos se produce entonces en la médula ósea y en el hígado.

15

Piel y faneras

GENERALIDADES DE LOS TEGUMENTOS

La ***piel*** (lat. *cutis*) y sus derivados (***anexos*** o ***faneras***) constituyen el ***tegumento***. La piel forma la cubierta externa del cuerpo y es su órgano más grande dado que representa del 15 al 20% de su masa total. La piel está constituida por dos estratos principales:

- La ***epidermis***, compuesta por un epitelio estratificado plano queratinizado que crece constantemente pero mantiene su espesor normal por el proceso de la descamación. La epidermis deriva del ectodermo.
- La ***dermis***, compuesta por un tejido conjuntivo denso que provee sostén mecánico, resistencia y espesor a la piel. La dermis deriva del mesodermo.

La ***hipodermis*** contiene una cantidad variable de tejido adiposo organizado en lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo. Está situada a mayor profundidad que la dermis y equivale al ***tejido celular subcutáneo*** de los anatomistas. En las personas bien alimentadas y en las que viven en climas fríos el tejido adiposo puede ser bastante grueso.

Los ***derivados epidérmicos de la piel*** (***anexos cutáneos***) comprenden las estructuras y los productos siguientes:

- ***Folículos pilosos*** y ***pelo***
- ***Glándulas sudoríparas***
- ***Glándulas sebáceas***
- ***Uñas***
- ***Glándulas mamarias***

La piel cumple funciones esenciales relacionadas con su ubicación en la superficie externa

La piel y sus anexos forman un órgano complejo compuesto por muchos tipos diferentes de células cuya diversidad y capacidad de actuar en conjunto proveen una serie de funciones que permiten que los individuos se enfrenten al medio externo. Las funciones principales de la piel son:

- Actuar como una ***barrera*** de protección contra agentes físicos, químicos y biológicos del medio externo (p. ej., barrera mecánica, barrera de permeabilidad, barrera ultravioleta).
- Proveer información ***inmunológica*** obtenida durante el procesamiento antigénico a las células efectoras adecuadas del tejido linfático.
- Participar en la ***homeostasis*** al regular la temperatura corporal y la pérdida de agua.
- Transmitir información ***sensitiva*** acerca del medio externo al sistema nervioso.
- Desempeñar funciones ***endocrinas*** al secretar hormonas, citocinas y factores de crecimiento y al convertir moléculas precursoras en moléculas maduras con actividad hormonal (vitamina D).
- Intervenir en la ***excreción*** a través de la secreción exocrina de las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas y de las glándulas sebáceas.

Además, ciertas sustancias liposolubles pueden ser absorbidas a través de la piel. Aunque en sí misma no es una función de la piel, esta propiedad se aprovecha con frecuencia para la administración de agentes terapéuticos. Por ejemplo, la nicotina, las hormonas esteroides y los medicamentos contra el mareo (cinetosis) a menudo se administran a través de la piel en forma de pequeños apósitos adhesivos o parches. Para reducir los síntomas de la abstinencia nicotínica cuando se abandona el hábito de fumar con frecuencia se utilizan parches para proveer una dosis pequeña constante de nicotina que carece de los efectos peligrosos del humo del tabaco.

La piel se clasifica en fina y gruesa, un reflejo de su espesor y su ubicación

En las distintas regiones de la superficie corporal el espesor de la piel varía desde menos de 1 mm hasta más de 5 mm. No obstante, la piel obviamente es diferente desde los puntos de vista macroscópico y microscópico en dos sitios: las palmas de las manos y las plantas de los pies. Estas regiones están sometidas a una fricción intensa, carecen de pelos y poseen una capa epidérmica mucho más gruesa que la de la piel de cualquier otro sitio. Esta piel sin pelos (lampiña) se denomina ***piel gruesa***. En cualquier otra parte la epidermis es más delgada y el revestimiento cutáneo recibe entonces el nombre de ***piel fina***. Este tipo de piel contiene folículos pilosos en casi toda su extensión (faltan en muy pocos sitios).

Las denominaciones *piel fina* y *piel gruesa*, como se usan en las descripciones histológicas, en realidad son incorrectas porque sólo hacen alusión al espesor de la epidermis. Desde el punto de vista anatómico la piel más gruesa está en la región superior del dorso, donde la dermis tiene un gran espesor. Sin embargo, la epidermis de esta región es comparable con la de la piel fina que hay en otras partes de la superficie corporal. Por el contrario, en algunos otros sitios, como los párpados, la piel es muy delgada.

■ ESTRATOS DE LA PIEL

Epidermis

La ***epidermis*** está compuesta por un epitelio estratificado plano en el que pueden identificarse cuatro estratos bien definidos. En el caso de la piel gruesa hay un quinto estrato (*figs. 15.1* y *15.2*). Desde la profundidad hasta la superficie los estratos son:

- ***Estrato basal***, también llamado ***estrato germinativo*** por la presencia de células con actividad mitótica, que son las células madre de la epidermis.
- ***Estrato espinoso***, también llamado ***capa espinocítica*** o ***de células espinosas*** por el aspecto microscópico óptico característico de sus componentes celulares con proyecciones cortas que se extienden de una célula a otra.
- ***Estrato granuloso***, cuyas células contienen gránulos abundantes que se tiñen intensamente.
- ***Estrato lúcido***, limitado a la piel gruesa y considerado una subdivisión del estrato córneo.
- ***Estrato córneo***, compuesto por células queratinizadas.

La diferenciación de las células epiteliales constituye una forma especializada de apoptosis

La diferenciación terminal de las células epidérmicas, que comienza con las divisiones celulares en el estrato basal, se considera una forma especializada de apoptosis. Las células del estrato granuloso exhiben la típica morfología nuclear apoptósica, incluida la fragmentación de su DNA. Sin embargo, la fragmentación celular asociada con la apoptosis normal no ocurre; en lugar de ello las células se llenan de filamentos de la proteína intracelular ***queratina*** y luego se descaman de la superficie cutánea.

El estrato basal tiene a su cargo la renovación de las células epidérmicas

El ***estrato basal*** consiste en una capa celular de una sola célula de espesor que se apoya sobre la lámina basal (lámina 38, fig. 3, p. 507). Contiene las ***células madre*** que dan origen a células nuevas, los ***queratinocitos***, por división mitótica. Por esta razón, el estrato basal también se denomina ***estrato germinativo***. Las células son peque-

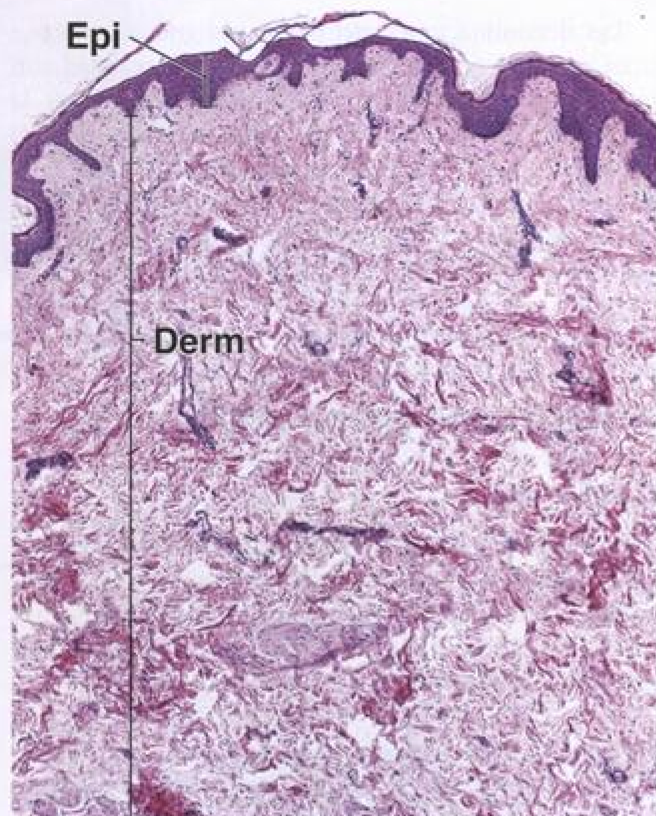


FIGURA 15.1. Microfotografía en la que se ven las capas de la piel fina. En esta muestra de piel humana teñida con H-E pueden verse las dos capas principales: la epidermis (*Epi*) y la dermis (*Derm*). La epidermis es la más superficial y está compuesta por un epitelio estratificado plano queratinizado. La dermis posee dos capas: la capa papilar (que es la más superficial y es contigua a la epidermis) y la capa reticular (de ubicación más profunda). El límite entre ambas capas no es obvio pero la dermis papilar contiene una cantidad mayor de células que la dermis reticular. Además, los haces de fibras colágenas de la dermis reticular son gruesos (se notan bien en la parte inferior de la fotografía) mientras que los de la dermis papilar son finos. 45 ×.

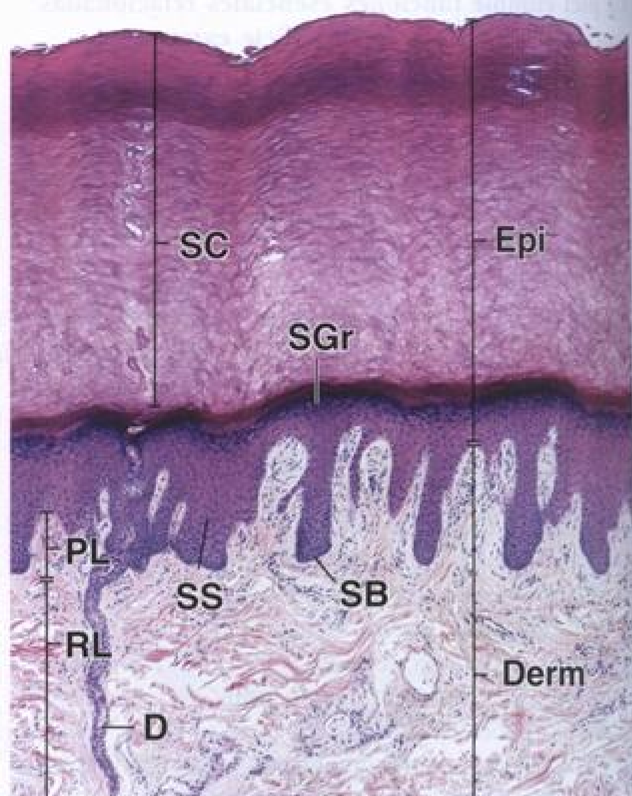


FIGURA 15.2. Microfotografía en la que se ven las capas de la piel gruesa. En esta muestra de piel obtenida de la planta del pie (humano) se ve la epidermis (*Epi*) con un estrato córneo (*SC*) muy grueso. Los estratos restantes de la epidermis (salvo el estrato lúcido, que no aparece en este preparado), o sea el estrato basal (*SB*), el estrato espinoso (*SS*) y el estrato granuloso (*SG*), se ven bien en este corte teñido con H-E. A la izquierda aparece el conducto excretor (*D*) de una glándula sudorípara mientras atraviesa la dermis (*Derm*) para luego seguir un trayecto espiralado a través de la epidermis. En los sitios donde los conductos de las glándulas sudoríparas se introducen en la epidermis se ven prolongaciones de esta hacia la profundidad que se conocen como crestas epidérmicas interpapilares. La dermis contiene papilas, protrusiones de tejido conjuntivo que están ubicadas entre las crestas epidérmicas interpapilares. Obsérvese también la celularidad mayor de la dermis papilar (*PL*) y que los haces de fibras colágenas de la dermis reticular (*RL*) son más gruesos que los de la dermis papilar. 65 ×.

ñas y cúbicas o cilíndricas bajas. Tienen una cantidad menor de citoplasma que las células del estrato que está justo encima; en consecuencia, sus núcleos están más juntos. Los núcleos muy juntos, en combinación con el citoplasma basófilo de estas células, imparten una basofilia pronunciada al estrato basal. Las células basales también contienen en su citoplasma cantidades variables de melanina (véase luego) que se transfiere desde los melanocitos vecinos dispersos en este estrato celular. En las células basales se detectan muchas uniones intercelulares; las células están unidas entre sí y a los queratinocitos por medio de desmosomas y a la lámina basal subyacente por medio de hemidesmosomas. Conforme se originan por división mitótica en este estrato, los queratinocitos nuevos se desplazan hacia el estrato siguiente, con lo que inician su proceso de migración hacia la superficie. Este proceso termina cuando la célula se convierte en una célula queratinizada madura que al final se descama de la superficie de la piel.

Las células del estrato espinoso exhiben proyecciones "espinosas" características

El *estrato espinoso* tiene por lo menos varias células de espesor. Sus células son más grandes que las del estrato basal y las múltiples proyecciones citoplasmáticas o "espinas" que poseen le dan su nombre a este estrato (*fig. 15.3* y lámina 38, fig. 3, p. 507). Las proyecciones citoplasmáticas están unidas a proyecciones

similares de células contiguas por medio de desmosomas. Con el microscopio óptico el sitio donde se encuentra el desmosoma aparece como un engrosamiento pequeño denominado ***nodo de Bizzozero***. Las proyecciones suelen ser muy conspicuas, en parte porque durante la preparación de la muestra las células se retraen y se expande el espacio intercelular entre las espinas. A causa de su aspecto, las células que forman este estrato con frecuencia reciben el nombre de ***espinocitos*** o ***células espinosas***. Conforme maduran y se desplazan hacia la superficie las células aumentan de tamaño y se adelgazan en un plano paralelo al superficial. Esta disposición es particularmente notable en las células espinosas más superficiales, cuyos núcleos también se alargan en lugar de ser ovoides para adecuarse a la forma aplanada que han adquirido las células.

Las células del estrato granuloso contienen gránulos de queratohialina conspicuos

El *estrato granuloso*, la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis, tiene de una a tres células de espesor. Las células poseen numerosos ***gránulos de queratohialina***, de allí el nombre de este estrato. Los gránulos contienen proteínas con abundancia de cistina e histidina, que son las precursoras de la proteína ***filagrina*** que aglomera los filamentos de queratina presentes dentro de las células cornificadas del estrato córneo. Los gránulos de queratohialina son de forma irregular y de tamaño variable. A causa de su basofilia intensa se identifican con facilidad en los cortes histológicos de rutina.

El estrato córneo consiste en células escamosas anucleadas en gran medida llenas de filamentos de queratina

Por lo general hay una transición brusca entre las células nucleadas del estrato granuloso y las células anucleadas, planas y desecadas del ***estrato córneo***. Las células del estrato córneo son las más diferenciadas de la epidermis. Pierden su núcleo y sus orgánulos citoplasmáticos y se llenan casi por completo de filamentos de queratina. La gruesa membrana plasmática de estas células queratinizadas cornificadas está cubierta por fuera, en la porción más profunda de este estrato, por una capa extracelular de lípidos que forman el componente principal de la ***barrera contra el agua*** en la epidermis.

El estrato córneo es la capa de espesor más variable y la de mayor grosor en la piel gruesa. El espesor de este estrato constituye la diferencia principal entre la epidermis de la piel gruesa y la de la piel fina. Esta capa cornificada se tornará más gruesa en los sitios sometidos a una fricción mayor que la habitual, como ocurre en la formación de los callos en las palmas de las manos y en los pulpejos de los dedos.

El ***estrato lúcido***, que algunos histólogos consideran una subdivisión del estrato córneo, sólo se encuentra en la piel gruesa y con el microscopio óptico a menudo tiene un aspecto refráctil y puede teñirse poco. Este estrato muy refráctil (birrefringente) contiene células eosinófilas en las que el proceso de queratinización está bastante avanzado. El núcleo y los orgánulos citoplasmáticos se destruyen y desaparecen conforme la célula se va llenando de queratina.

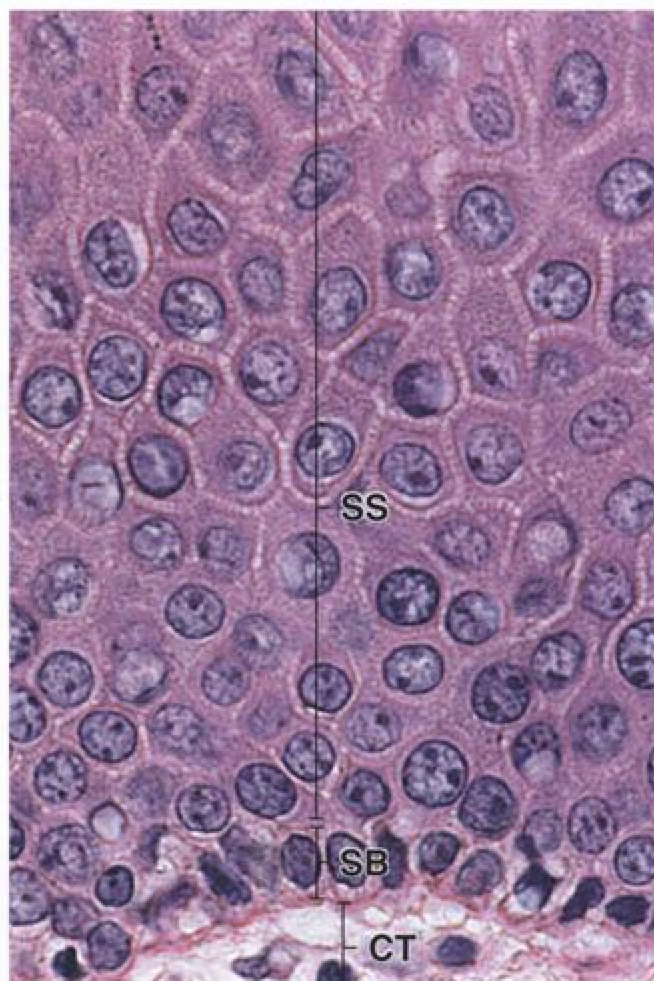


FIGURA 15.3. Microfotografía de los estratos basal y espinoso. Aquí se muestra con más aumento la epidermis de la piel fina. La capa de una sola célula de espesor en la base de la epidermis justo por encima del tejido conjuntivo (*CT*) de la dermis es el estrato basal (*SB*). Las células de esta capa están apoyadas sobre la membrana basal. Una capa conocida como estrato espinoso (*SS*) está situada justo por encima del estrato basal y consiste en células que tienen "espinas" en su superficie. Estas proyecciones de aspecto espinoso están unidas a las proyecciones de células contiguas por medio de desmosomas y en conjunto se ven como puentes intercelulares. 640 ×.

Dermis

La adherencia de la epidermis a la dermis es potenciada por un aumento de la interfaz entre los dos tejidos

Vista con el microscopio óptico la unión entre la der-

mis y la epidermis tiene un contorno muy irregular excepto en la piel más fina de todas. Los cortes de piel perpendiculares a la superficie dejan ver abundantes evaginaciones digitiformes de tejido conjuntivo, llamadas ***papilas dérmicas***, que empujan la parte profunda de la epidermis (véanse figs. 15.1 y 15.2). Las papilas se complementan con las que parecen ser proyecciones similares de la epidermis, llamadas ***crestas epidérmicas*** o ***redes de crestas epidérmicas***, que se hunden en la dermis. Sin embargo, si el plano del corte es paralelo a la superficie de la epidermis y pasa a través de las papilas dérmicas el tejido epidérmico se ve como una lámina continua de epitelio dentro de la que aparecen islotes circulares de tejido conjuntivo. Estos islotes son los cortes transversales de papilas dérmicas, en realidad digitiformes, que empujan la superficie basal de la epidermis. En los sitios donde la tensión mecánica a la que está sometida la piel es mayor, las crestas epidérmicas son mucho más profundas (el epitelio es más grueso) y las papilas dérmicas son mucho más largas y están más juntas, lo que crea una interfaz más extensa entre la dermis y la epidermis. Este fenómeno es particularmente obvio en los cortes histológicos que incluyen las superficies palmar y dorsal de la mano, como ocurre en un corte de un dedo.

En la piel gruesa hay crestas dérmicas verdaderas además de las papilas dérmicas

Las crestas dérmicas tienen tendencia a adquirir una disposición paralela, con las papilas dérmicas ubicadas entre ellas. Estas crestas forman un modelo distintivo que es genéticamente singular en cada persona y se refleja en los surcos y los pliegues epidérmicos que se ven en la superficie cutánea (***dermatoglifos***); estos dermatoglifos son el fundamento del uso de las huellas dactilares o plantares para la identificación de las personas.

Las crestas y las papilas dérmicas son muy prominentes en la piel gruesa de las superficies palmar y plantar. Allí la extensión de la superficie basal de la epidermis supera ampliamente la de su superficie libre. En consecuencia, el estrato germinativo está extendido por una gran superficie y, si suponemos que su ritmo de mitosis es casi constante, en la unidad de tiempo entran más células en el estrato córneo de la piel gruesa que en el de la piel fina. Se cree que estas células adicionales son la causa del espesor mayor del estrato cornificado en la piel gruesa.

Los hemidesmosomas fortalecen la adhesión de la epidermis al tejido conjuntivo subyacente

Durante su examen con el microscopio electrónico de transmisión (MET) la región basal de las células epidérmicas del estrato germinativo exhibe un patrón de protrusiones citoplasmáticas irregulares que aumentan la superficie de adhesión entre la célula epitelial y su lámina basal subyacente. Una serie de ***hemidesmosomas*** vincula los filamentos intermedios del citoesqueleto con la lámina basal. Además, también hay ***adhesiones focales*** (contactos focales) que vinculan los filamentos de actina con la lámina basal.

La dermis está compuesta por dos capas: la dermis papilar y la dermis reticular

La inspección de todo el espesor de la dermis con el microscopio óptico permite identificar dos capas de estructura bien definida:

- La ***dermis papilar***, la más superficial, consiste en tejido conjuntivo laxo ubicado justo debajo de la epidermis (lámina 39, fig. 3, p. 509). Los haces de fibras colágenas de esta parte de la dermis no son tan gruesos como los de la porción más profunda. Esta delicada red colágena contiene en forma predominante moléculas de colágeno de tipo I y de tipo III. De modo similar, las fibras elásticas son filiformes y se organizan en una red irregular. La dermis papilar es relativamente delgada e incluye la sustancia de las papilas y las crestas dérmicas. Contiene vasos sanguíneos que irrigan la epidermis pero no se introducen en ella. También contiene prolongaciones nerviosas que terminan en la dermis o perforan la lámina basal para introducirse en el compartimiento epitelial. Dado que están concentrados en esta capa, los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas sensoriales son bien visibles en las papilas dérmicas.
- La ***dermis reticular*** es profunda con respecto a la dermis papilar. Aunque su espesor varía en diferentes partes de la superficie corporal, siempre es bastante más gruesa y contiene menos células que la dermis papilar. Se caracteriza por tener gruesos haces irregulares de fibras colágenas sobre todo de tipo I y fibras elásticas mucho menos delicadas. Las fibras colágenas y elásticas no están orientadas al azar sino que forman las líneas regulares de tensión de la piel que se conocen con el nombre de ***líneas de Langer***. Cuando se curan las incisiones cutáneas paralelas a las líneas de Langer dejan las cicatrices menos prominentes.

En la piel de las aréolas, el pene, el escroto y el periné hay células musculares lisas que forman una red laxa en las partes más profundas de la dermis reticular. Esta disposición es la causa de las arrugas o pliegues que hay en esos sitios, en particular en los órganos eréctiles.

Justo debajo de la dermis reticular pueden encontrarse capas de tejido adiposo, músculo liso y, en algunos sitios, músculo estriado

Profunda con respecto a la dermis reticular hay una capa de tejido adiposo, el llamado ***panículo adiposo***,



que tiene un espesor variable. Esta capa cumple una función importante de almacenamiento de energía y también sirve como aislante. Es particularmente gruesa en las personas que viven en climas fríos. Esta capa y su tejido conjuntivo laxo asociado constituyen la ***hipodermis*** o ***tejido celular subcutáneo***.

Las células musculares lisas individuales o los pequeños fascículos de estas células que se originan en esta capa forman los ***músculos erectores de los pelos*** que conectan la parte profunda de los folículos pilosos con la dermis más superficial. La contracción de estos músculos en los seres humanos produce la erección de los pelos y el fruncimiento de la piel conocido como "piel anserina" o "piel de gallina". En los animales la erección de los pelos interviene tanto en la regulación térmica como en las reacciones de amedrentamiento.

En muchos animales debajo del panículo adiposo hay una capa delgada de músculo estriado, el ***panículo carnoso***. Aunque en los seres humanos esta capa es sobre todo vestigial, permanece bien definida en la piel del cuello (músculo cutáneo del cuello o platisma), la cara (músculos de la mímica) y el cuero cabelludo (músculo occipitofrontal).

CÉLULAS DE LA EPIDERMIS

Las células de la epidermis pertenecen a cuatro tipos celulares diferentes:

- Queratinocitos
- Melanocitos
- Células de Langerhans
- Células de Merkel

Queratinocitos

El queratinocito es el tipo celular predominante de la epidermis. Estas células se originan en el estrato epidérmico basal. Al abandonar este estrato los queratinocitos pasan a cumplir dos actividades esenciales:

- Producen queratina, la principal proteína estructural de la epidermis. La queratina constituye casi el 85% de los queratinocitos diferenciados por completo.
- Participan en la formación de la barrera contra el agua de la epidermis.

Los queratinocitos del estrato basal contienen abundantes ribosomas libres, filamentos intermedios (de queratina) de 7 a 9 nm dispersos, un aparato de Golgi pequeño, mitocondrias y retículo endoplasmático rugoso (RER). El citoplasma de los queratinocitos inmaduros aparece basófilo en los cortes histológicos a causa de la gran cantidad de ribosomas libres, la mayoría de los cuales se ocupan de la síntesis de la queratina que luego se ensamblará en los ***filamentos de queratina***. Estos filamentos se clasifican como filamentos intermedios del citoesqueleto, aunque es muy común que simplemente se llamen ***tonofilamentos***.

Cuando las células entran en el estrato espinoso y se desplazan a través de él la síntesis de filamentos de queratina continúa y los filamentos se agrupan en haces bastante gruesos que son visibles con el microscopio óptico. Estos haces de filamentos se denominan ***tonofibrillas***. El citoplasma se torna eosinófilo por la reacción tintorial de las tonofibrillas que lo llenan cada vez más.

Los gránulos de queratohialina contienen proteínas asociadas con los filamentos intermedios que contribuyen a la aglomeración de los filamentos de queratina

En la parte más superficial del estrato espinoso (*fig. 15.4*) los ribosomas libres dentro de los queratinocitos comienzan a sintetizar ***gránulos de queratohialina*** que se convierten en la característica distintiva de las células del estrato granuloso (lámina 38, fig. 3, p. 507). Los gránulos de queratohialina contienen las dos proteínas principales asociadas con los filamentos intermedios, a saber, ***filagrina*** y ***tricohialina***. La aparición de los gránulos y la expresión de filagrina en los queratinocitos con frecuencia se utilizan como marcador clínico de la iniciación de la etapa final de la apoptosis. Conforme aumenta la cantidad de gránulos el contenido de estos se libera hacia el citoplasma del queratinocito. La filagrina y la tricohialina funcionan como promotoras de la aglomeración de los filamentos de queratina en tonofibrillas, lo que inicia la conversión de las células granulosas en células cornificadas. Este proceso recibe el nombre de ***queratinización*** y ocurre en 2 a 6 horas, el tiempo que tardan las células en abandonar el estrato granuloso y entrar en el estrato córneo. Las fibrillas de queratina que se forman en este proceso son de ***queratina blanda***, a diferencia de la queratina dura del pelo y las uñas (véase después).

La transformación de una célula granulosa en una célula cornificada también comprende la desintegración del núcleo y otros orgánulos y el engrosamiento de la membrana plasmática. Por último, las células se exfolian (descaman) con regularidad de la superficie del estrato córneo. Las células que van a descamarse acumulan fosfatasa ácida que se cree que participa en el proceso de exfoliación de estas células queratinizadas.

Los cuerpos laminares contribuyen a la formación de la barrera epidérmica intercelular contra el agua

Una barrera epidérmica contra el agua es indispensable para los epitelios "secos" de los mamíferos y tiene la función de mantener la homeostasis corporal. La barrera se establece básicamente por dos factores en los queratinocitos en diferenciación terminal: *a*) el depósito de proteínas insolubles sobre la superficie interna de la mem-

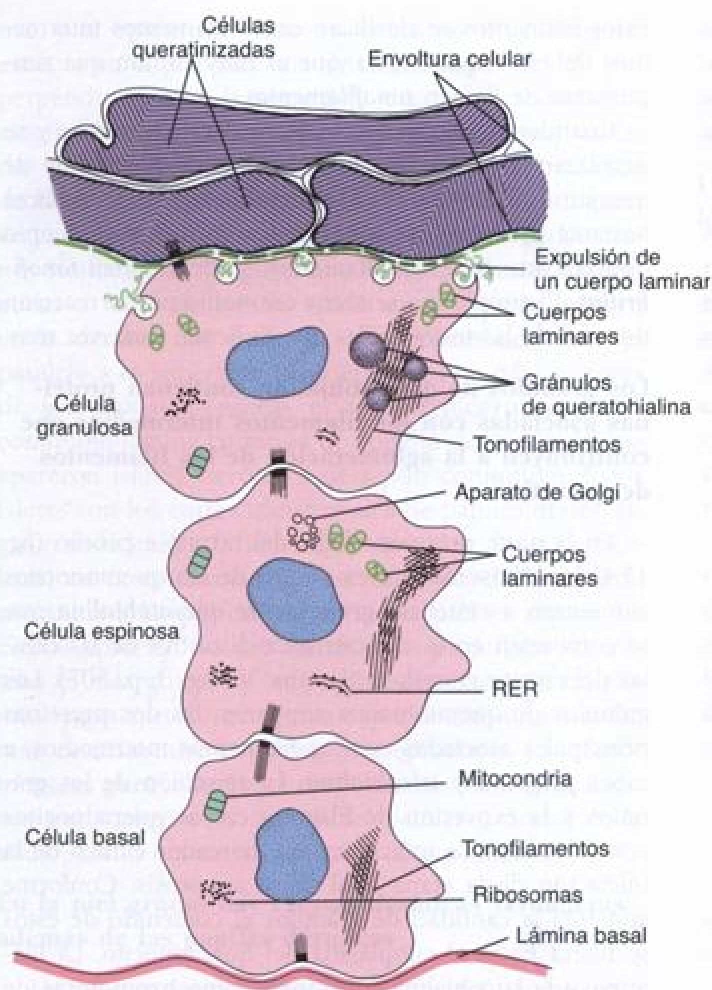


FIGURA 15.4. Diagrama esquemático de los queratinocitos en la epidermis. La figura ilustra las diferentes etapas del ciclo vital del queratinocito en su migración desde el estrato basal, a través de los estratos espinoso y granuloso, hasta la capa queratinizada superficial. La célula basal comienza a sintetizar tonofilamentos (filamentos intermedios [de queratina]) que se agrupan en haces y se ven con el microscopio óptico en la forma de tonofibrillas. Luego esta célula entra en el estrato espinoso, donde continúa la síntesis de tonofilamentos. En la parte más superficial del estrato espinoso las células comienzan a producir gránulos de queratohialina que contienen proteínas asociadas con los filamentos intermedios y cuerpos laminares que contienen glucolípidos. En el estrato granuloso la célula expulsa los cuerpos laminares; el resto del citoplasma celular conserva una abundancia de gránulos de queratohialina en asociación estrecha con tonofilamentos. Las células de la superficie están queratinizadas; poseen una membrana plasmática engrosada y haces de tonofilamentos en una matriz especializada. *RER*, retículo endoplasmático rugoso. (Reproducida con autorización de Matoltsy AG, Parrakal PF. En: Zelickson AS, eds. Ultrastructure of Normal and Abnormal Skin. Philadelphia: Lea & Febiger, 1967.)

brana plasmática y *b*) una capa de lípidos que se adhiere a la superficie externa de la membrana plasmática.

Cuando los queratinocitos del estrato espinoso comienzan a producir gránulos de queratohialina también producen unas vesículas limitadas por membrana que reciben el nombre de ***cuerpos laminares*** (***gránulos de revestimiento de la membrana***). Las células espinosas y granulosas sintetizan una mezcla heterogénea de ***glucoesfingolípidos***, ***fosfolípidos*** y ***ceramidas*** (*fig. 15.5*); esta mezcla pasa al interior de los cuerpos laminares que se forman en el aparato de Golgi. Luego el contenido de los gránulos se secreta por exocitosis hacia el espacio intercelular entre el estrato granuloso y el estrato córneo. La formación de la barrera contra el agua en la epidermis es producto de la organización que tienen estas láminas lipídicas intercelulares (*fig. 15.6*).

En consecuencia, la barrera epidérmica contra el agua está compuesta por dos elementos estructurales:

- La ***envoltura celular*** (***CE***), una capa de proteínas insolubles de 15 nm de espesor depositada sobre la superficie interna de la membrana plasmática que contribuye a las propiedades mecánicas de resistencia de la barrera. El espesor de la CE aumenta en los epitelios sometidos a gran tensión mecánica (p. ej., labio, palma de la mano, planta del pie). La CE se forma por el establecimiento de enlaces cruzados entre ***proteínas pequeñas con prolina abundante*** (***SPR***, del inglés: *s*mall *p*roline-*r*ich proteins) y proteínas estructurales de mayor tamaño. Las proteínas estructurales comprenden ***cistatina***, ***proteínas desmosómicas*** (***desmoplaquina***), ***elafina***, ***envoplaquina***, ***filagrina***, ***involucrina***, cinco cadenas diferentes de ***queratina*** y ***loricrina***. La loricrina es la principal proteína estructural y forma casi el 80% del total de la masa proteica de la CE. Esta proteína insoluble de 26 kDa tiene el contenido de glicina más alto de todas las proteínas conocidas del organismo.
- La ***envoltura lipídica***, una capa de 5 nm de espesor compuesta por lípidos adheridos a la superficie celular por enlaces de tipo éster. Los principales componentes lipídicos de la envoltura lipídica son ceramidas, que pertenecen a la clase de los esfingolípidos, ***colesterol*** y ***ácidos grasos libres***. Sin embargo, el componente más importante es la capa monomolecular de ***acilglucosilceramida***, que provee una cubierta "como de teflon" a la superficie celular. Las ceramidas también desempeñan un papel importan-

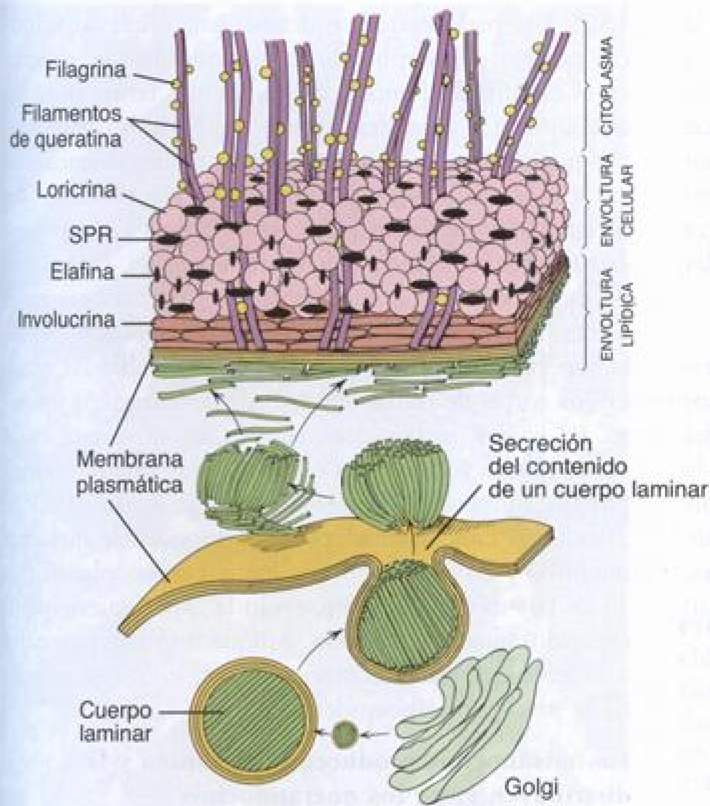


FIGURA 15.5. Diagrama esquemático de la barrera epidérmica contra el agua. Una mezcla heterogénea de glucoesfingolípidos, fosfolípidos y ceramidas forma las laminillas de los cuerpos laminares. Los cuerpos laminares, producidos en el aparato de Golgi, se secretan por exocitosis hacia los espacios intercelulares que hay entre las células del estrato granuloso y del estrato córneo, donde forman la envoltura lipídica. La disposición laminar de las moléculas de lípidos se ilustra en el espacio intercelular justo debajo de la membrana plasmática engrosada que forma la envoltura celular del queratinocito queratinizado. La parte más interna de la envoltura celular consiste sobre todo en moléculas de loricrina (*esferas rosadas*) que están interconectadas a través de elafina y proteínas pequeñas con prolina abundante (*SPR*). La capa contigua a la superficie citosólica de la membrana plasmática está compuesta por dos proteínas muy apretadas entre sí, la involucrina y la cistatina α. Hay filamentos de queratina (tonofilamentos) unidos por filagrina anulados en la envoltura celular.

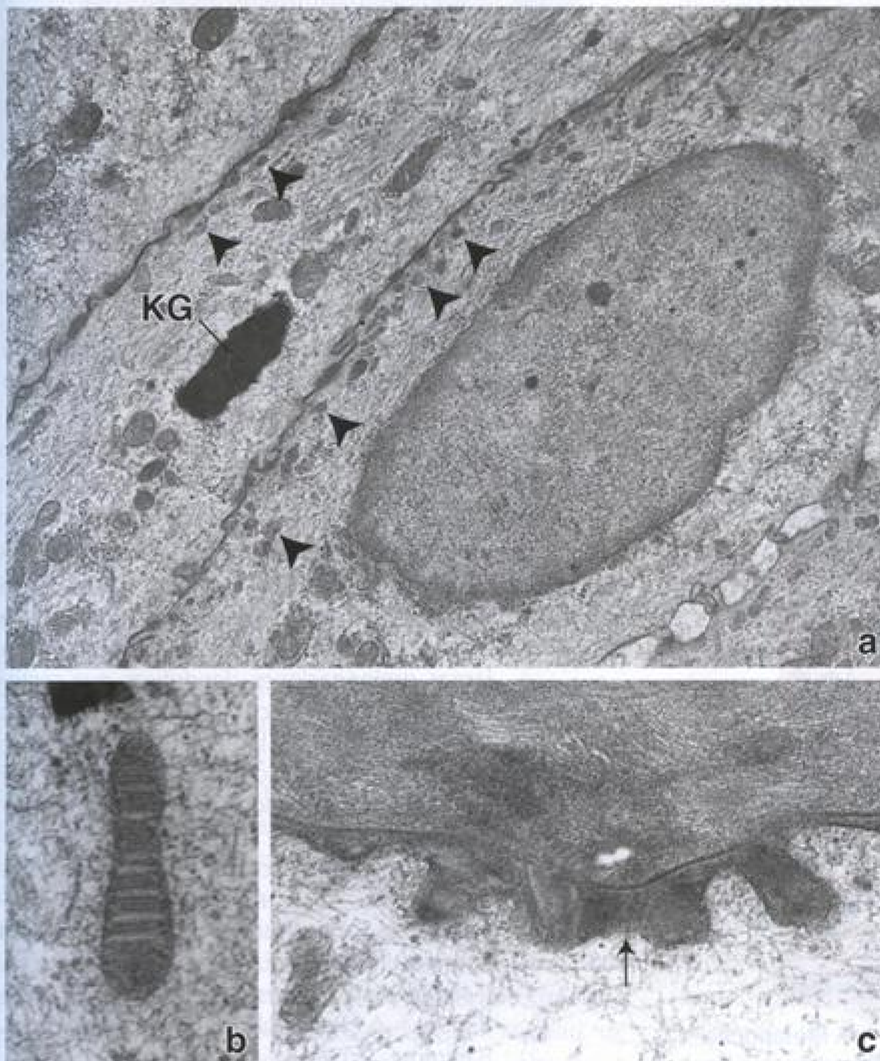


FIGURA 15.6. Microfotografías electrónicas de queratinocitos. a. Una gran parte del citoplasma de los queratinocitos está ocupada por tonofilamentos y en un queratinocito se ve un gránulo de queratohialina (*KG*). Cerca de la membrana plasmática que está orientada hacia la superficie libre de la epidermis (arriba, a la izquierda) dos queratinocitos exhiben cuerpos laminares (*puntas de flecha*). 8 500 ×. **b.** Cuerpo laminar visto con más aumento. 135 000 ×. **c.** Parte de una célula queratinizada y el queratinocito subyacente. Entre estas células se halla el contenido de los cuerpos laminares que se expulsó hacia el espacio intercelular (*flecha*) para formar la envoltura lipídica. 90 000 ×. (Gentileza del Dr. Albert I. Farbman.)

te en la señalización celular y en parte inducen la diferenciación celular, desencadenan la apoptosis y reducen la proliferación celular. A medida que las células continúan desplazándose hacia la superficie libre, la barrera es mantenida constantemente por queratinocitos que entran en el proceso de diferenciación terminal. Las láminas pueden permanecer como discos reconocibles en el espacio intercelular o pueden fusionarse en capas o placas amplias.

Varios experimentos han demostrado que la epidermis de los animales con deficiencia de ácidos grasos esenciales (EFAD) inducida es más permeable al agua que lo normal. Los gránulos de revestimiento de la membrana también poseen menos láminas que lo normal. La destrucción de la barrera epidérmica en regiones extensas, como ocurre en las quemaduras graves, puede conducir a una pérdida líquida (deshidratación) potencialmente fatal.

Melanocitos

Los melanocitos, que derivan de células de la cresta neural, están dispersos entre las células del estrato basal

Durante la vida embrionaria las células precursoras de los melanocitos migran desde la crestas neurales y se introducen en la epidermis en desarrollo. Así se establece una asociación funcional específica, la ***unidad melanoepidérmica***, en la cual un melanocito mantiene una relación con una cantidad dada de queratinocitos. Esta relación varía en las diferentes regiones de la superficie corporal.

El ***melanocito*** epidérmico es una célula dendrítica que está dispersa entre las células del estrato basal (*fig. 15.7*). Los melanocitos se denominan células dendríticas porque el cuerpo celular redondeado que se sitúa en el estrato basal emite prolongaciones largas entre los queratinocitos del estrato espinoso. Ni las prolongaciones ni el cuerpo celular establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos. No obstante, los melanocitos que están cerca de la lámina basal poseen estructuras semejantes a hemidesmosomas. La relación de melanocitos: queratinocitos o sus precursores en el estrato basal varía de 1:4 a 1:10 en diferentes partes de la superficie corporal y es constante en todas las razas. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) los melanocitos se ven en el estrato basal como células con núcleos alargados que están rodeados por un citoplasma claro. Sin embargo, con el MET se identifican con facilidad por los gránulos de melanina maduros y en desarrollo que hay en su citoplasma (*fig. 15.8*). Los melanocitos conservan la capacidad de replicarse durante toda su vida, aunque a un ritmo mucho más lento que los queratinocitos, con lo que se mantiene la unidad melanoepidérmica.

Los melanocitos producen la melanina y la distribuyen entre los queratinocitos

Los melanocitos epidérmicos producen y secretan el pigmento llamado ***melanina***. La función más importante de la melanina es proteger al organismo de los efectos deletéreos de la irradiación ultravioleta no ionizante. La melanina se produce por oxidación de la ***tirosina*** a ***3,4-dihidroxifenilalanina*** (***DOPA***) a través de la acción de la enzima ***tirosinasa*** y la ulterior conversión de la DOPA en melanina. Estas reacciones ocurren inicialmente en estructuras limitadas por membrana, denominadas ***premelanosomas***, que derivan del aparato de Golgi (*fig. 15.9*). Los premelanosomas y los ***melanosomas iniciales*** o ***tempranos***, que tienen poca melanina, exhiben una

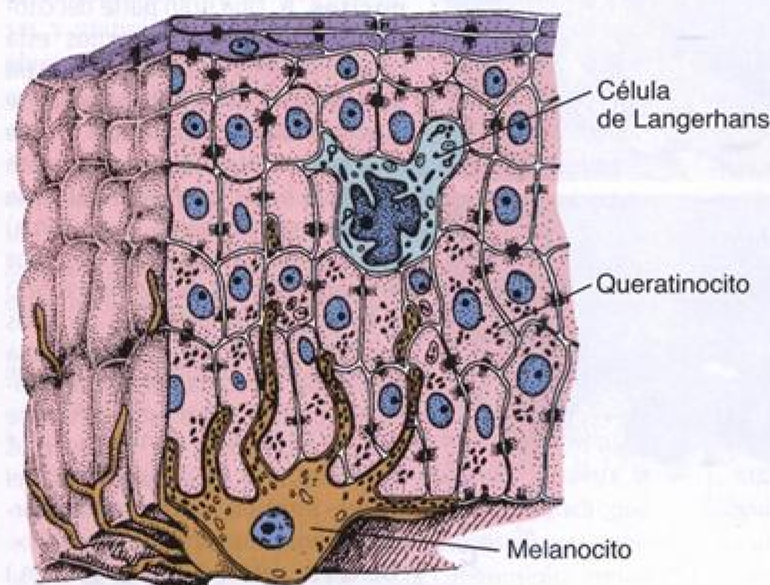


FIGURA 15.7. Diagrama de la epidermis. Este diagrama muestra la interacción de un melanocito con varias células del estrato basal y el estrato espinoso. El melanocito posee largas prolongaciones dendríticas que contienen melanosomas acumulados y se extienden entre las células de la epidermis. La célula de Langerhans es una célula dendrítica que con frecuencia se confunde con un melanocito. En realidad es parte del sistema fagocítico mononuclear y funciona como célula presentadora de antígenos del sistema inmunitario en la iniciación de las reacciones de hipersensibilidad cutánea (dermatitis alérgica por contacto). (Modificada de Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.)

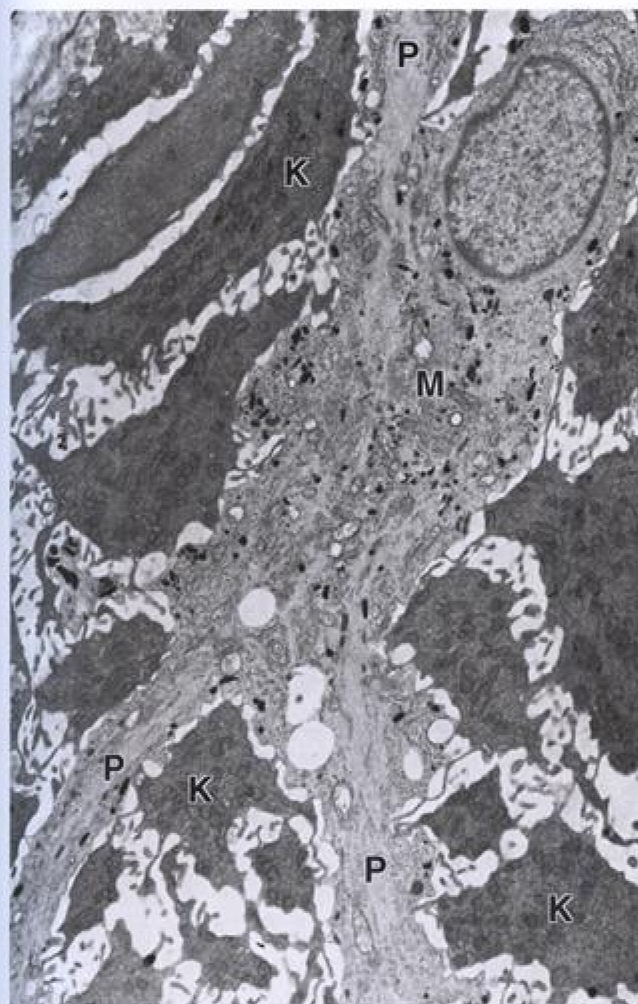


FIGURA 15.8. Microfotografía electrónica de un melanocito. El melanocito (*M*) posee varias prolongaciones (*P*) que se extienden entre los queratinocitos (*K*) vecinos. Los pequeños corpúsculos electrondensos son melanosomas. 8 500 ×. (Gentileza del Dr. Bryce L. Munger.)

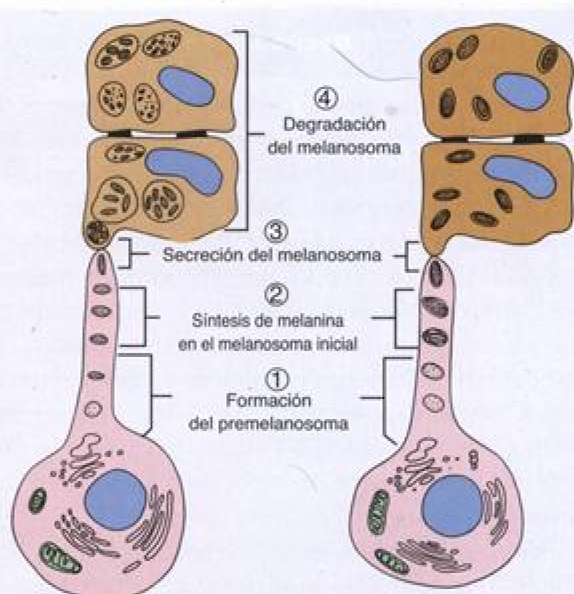


FIGURA 15.9. Formación de la melanina y secreción de los gránulos de pigmento hacia los queratinocitos. Los melanocitos producen estructuras limitadas por membrana que se originan en el aparato de Golgi en la forma de premelanosomas ①. Conforme avanza la maduración, dentro de los melanosomas iniciales se produce la melanina a partir del aminoácido tirosina por una serie de reacciones enzimáticas ②. Los melanosomas maduros y su contenido de melanina se transfieren a los queratinocitos vecinos por un proceso de donación de pigmento que comprende la fagocitosis de los extremos de las prolongaciones del melanocito ③. En la piel oscura (a la derecha) la melanina se degrada con lentitud y los melanosomas permanecen bien definidos; en la piel clara (a la izquierda) la melanina se degrada más rápidamente ④ a través del proceso de macroautofagia. (Basada en Weiss L, Greep RO. Histology. New York: McGraw-Hill, 1977.)

estructura interna muy ordenada cuando se los examina con el MET, lo que refleja su contenido de moléculas de tirosinasa. A medida que se produce más melanina por oxidación de la tirosina la estructura interna del premelanosoma va ocultándose hasta que se forma el gránulo melánico maduro, o sea el ***melanosoma***, que aparece electrondenso en la microscopia electrónica. Los premelanosomas se concentran cerca del aparato de Golgi; los melanosomas casi maduros lo hacen en las bases de las prolongaciones celulares y los melanosomas maduros por lo general se ven en toda la extensión de las prolongaciones y en especial en sus extremos (véase fig. 15.9). Los melanosomas en desarrollo y su contenido de melanina se transfieren a los queratinocitos vecinos por ***donación pigmentaria***. Este proceso, que comprende la fagocitosis del extremo de la prolongación melanocítica por el queratinocito, es un tipo de ***secreción citocrina*** porque también se fagocita una pequeña cantidad de citoplasma alrededor del melanosoma.

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son las células presentadoras de antígenos de la epidermis

Las ***células de Langerhans*** son células presentadoras de antígenos de aspecto dendrítico que están en la epidermis y que captan y presentan antígenos que entran a través de la piel. Las células de Langerhans no pueden distinguirse a ciencia cierta en los cortes de parafina comunes teñidos con H-E. Al igual que los melanocitos, las células de Langerhans no establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos. El núcleo se tiñe intensamente con la hematoxilina y el citoplasma aparece claro. Con técnicas especiales, como las impregnaciones con cloruro de oro o las inmunotinciones con anticuerpos contra moléculas CD1a, las células de Langerhans son bien visibles en el estrato espinoso. Poseen prolongaciones dendríticas que se parecen a las del melanocito. Con el MET pueden verse varias características distintivas de la célula de

Recuadro 15.1 Consideraciones funcionales: color de la piel

El color de la piel de una persona se debe a varios factores. El más importante es el contenido de melanina. Aunque la cantidad de melanocitos es en esencia la misma en todas las razas, la índole de la melanina producida por estas células es diferente. Por ejemplo, a causa de la actividad lisosómica de los queratinocitos, la melanina se degrada con mayor rapidez en las personas de piel clara que en las que tienen piel oscura. En las primeras los melanosomas están más concentrados en los queratinocitos más cercanos al estrato basal y son relativamente escasos en la región media del estrato granuloso. En cambio, la piel oscura puede contener melanosomas en toda la epidermis, incluso en el estrato córneo.

Además, el pigmento melánico comprende dos formas distintas. Una forma, la ***eumelanina***, es un pigmento pardo negruzco. La otra forma, llamada ***feomelanina***, es un pigmento rojo amarillento. Cada uno de estos pigmentos está determinado genéticamente. La coloración es bien visible en el pelo a causa de la concentración de los gránulos del pigmento melánico, pero también puede verse en la piel.

La exposición a la luz ultravioleta, en particular a los rayos del sol, acelera el ritmo de producción de melanina y así protege contra los efectos de la radiación adicional. El aumento de la pigmentación cutánea también puede deberse a un desequilibrio hormonal (como en la enfermedad de Addison). En un trastorno conocido como ***albinismo*** hay falta de pigmentación. En este trastorno los melanocitos producen premelanosomas pero dado que no hay tirosinasa la tirosina no se convierte en DOPA y entonces no hay DOPA que convertir en melanina. Por lo tanto, estos sujetos carecen de pigmentación en el pelo y la piel.

La expresión de un gen llamado ***Bc12*** en las células madre melanocíticas es indispensable para mantener la población de melanocitos. La deficiencia en la expresión de ***Bc12*** causa la apoptosis de las células madre melanocíticas y la consiguiente reducción de la cantidad de melanocitos. La cantidad de melanocitos disminuye con la edad y la consecuencia es una menor disponibilidad de pigmento para ser donado a los queratinocitos. Por lo tanto, en la vejez la piel se torna más clara y la incidencia del cáncer cutáneo aumenta. La disminución de la cantidad de melanocitos también se vincula con la aparición de canas (cabellos blancos), el signo de envejecimiento más obvio en los seres humanos. Las personas con una mutación en el gen ***Bc12*** pueden encanecer prematuramente. Otros factores normales que afectan la coloración de la piel comprenden la presencia de oxihemoglobina en el lecho vascular dérmico (que le imparte un tono rojizo), la presencia de carotenos (pigmentos anaranjados exógenos que están en ciertos alimentos y se concentran en los tejidos con abundancia de lípidos) y la presencia de ciertos pigmentos endógenos. Entre estos últimos se encuentran los productos de la degradación de la hemoglobina, como la hemosiderina que contiene hierro y la bilirrubina que no lo contiene, todos los cuales le imparten algún color a la piel. La hemosiderina es un pigmento pardo dorado mientras que la bilirrubina tiene un color pardo amarillento. La bilirrubina normalmente es extraída de la sangre por el hígado y eliminada a través de la bilis. El color amarillento de la piel (y las mucosas) causado por la acumulación anormal de bilirrubina es un reflejo de disfunción hepática y recibe el nombre de ***ictericia***.

Langerhans (*fig. 15.10*). Su núcleo tiene indentaciones o escotaduras típicas en muchos sitios, de manera que su contorno es irregular. Además, en el citoplasma están los ***gránulos de Birbeck***, con su característica forma de raqueta de tenis. Son vesículas de tamaño relativamente pequeño que están aplanadas y se ven como bastoncitos con una expansión bulbosa en un extremo.

Al igual que los macrófagos, las células de Langerhans expresan moléculas del MHC I y del MHC II, así como receptores de F_c para la inmunoglobulina G (IgG). Estas células también expresan receptores para el componente C3b del complemento y cantidades fluctuantes de moléculas CD1a. En su papel de célula presentadora de antígenos la célula de Langerhans participa en las ***reacciones de hipersensibilidad retardada*** (p. ej., dermatitis alérgica de contacto y otras respuestas inmunitarias cutáneas mediadas por células) a través de la captación de antígenos en la piel y su transporte hacia los ganglios linfáticos. Las muestras de piel para biopsia obtenidas de personas con sida o con el complejo relacionado con el sida permiten comprobar que el citoplasma de las células de Langerhans contiene HIV. Estas células parecen ser más resistentes que los linfocitos T a los efectos letales del HIV y, en consecuencia, podrían actuar como reservorio para el virus. Las células de Langerhans son de origen mesenquimático y derivan de células madre $CD34^+$ de la médula ósea; por lo tanto, forman parte del sistema fagocítico mononuclear (MPS).

Células de Merkel

Las células de Merkel son células epidérmicas que intervienen en la percepción sensorial cutánea

Las ***células de Merkel*** son células epidérmicas modificadas que están localizadas en el estrato basal. Son muy abundantes en la piel donde la percepción sensorial es aguda, como en los pulpejos de los dedos. Las

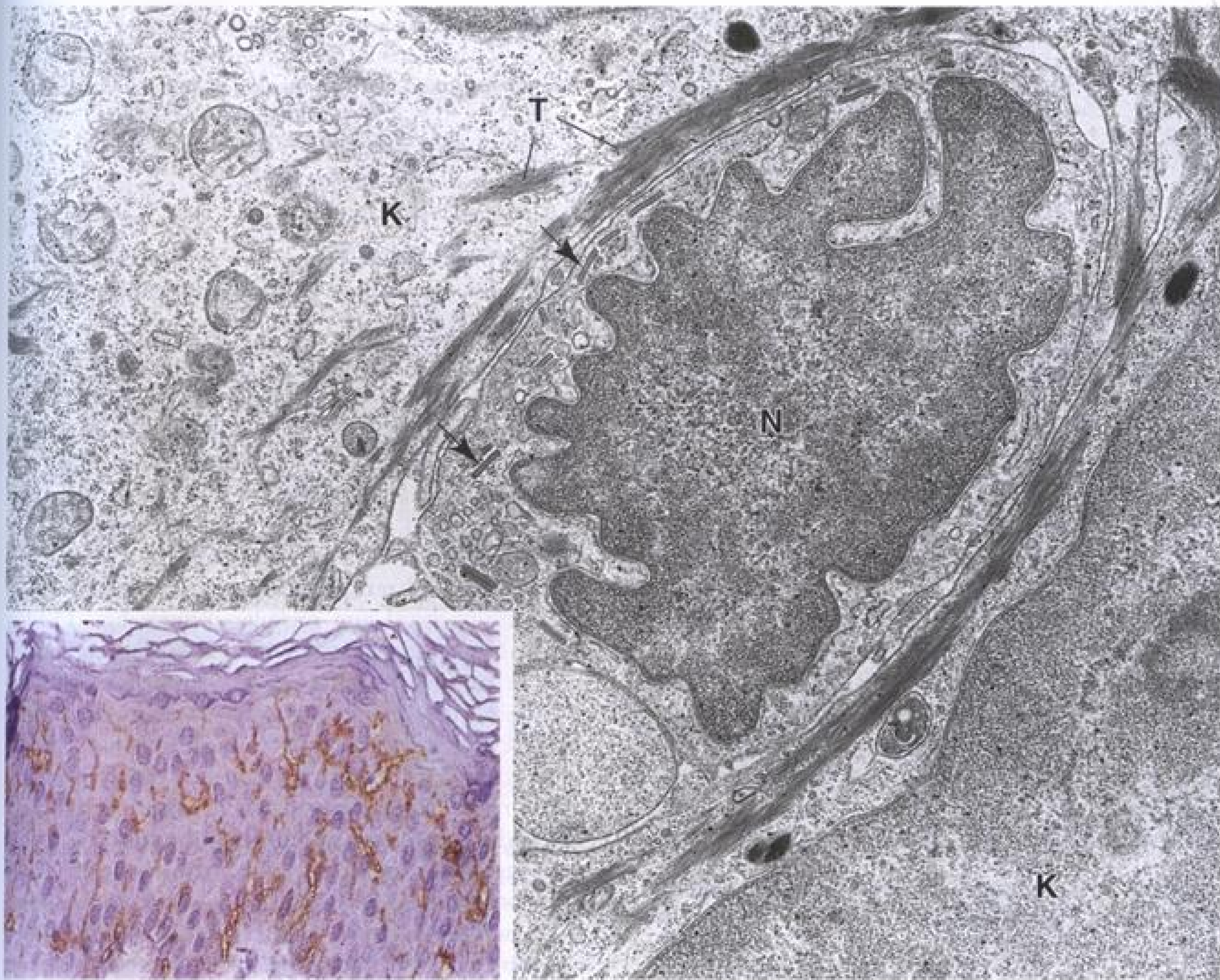


FIGURA 15.10. Microfotografía electrónica de una célula de Langerhans. El núcleo (*N*) de una célula de Langerhans exhibe característicamente muchas indentaciones y el citoplasma contiene corpúsculos bastoniformes distintivos (*flechas*). Obsérvese la presencia de tonofilamentos (*T*) en los queratinocitos (*K*) contiguos pero la ausencia de estos filamentos en la célula de Langerhans. 19 000 ×. **Imagen en color.** Microfotografía óptica de la epidermis que muestra la distribución y la índole dendrítica de las células de Langerhans que se tiñeron inmunohistoquímicamente con anticuerpos contra el antígeno de superficie CD1a. 300 ×. (Reproducida con autorización de Urmacher CD. En: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.)

células de Merkel están unidas a los queratinocitos contiguos a través de desmosomas y contienen filamentos intermedios (de queratina) en su citoplasma. El núcleo es lobulado y el citoplasma es un poco más denso que el de los melanocitos y las células de Langerhans. Pueden tener algunos melanosomas en su citoplasma pero se caracterizan mejor por su contenido de ***gránulos de neurosecreción de centro denso de 80 nm*** que se parecen a los hallados en la médula suprarrenal y en el cuerpo carotídeo (*fig. 15.11*). Las células de Merkel están íntimamente asociadas con los bulbos terminales expandidos de fibras nerviosas mielínicas aferentes. La terminación nerviosa pierde su cubierta de células de Schwann y a continuación perfora la lámina basal para expandirse en una estructura con forma de placa o disco que se ubica en contacto estrecho con la base de la célula de Merkel. La combinación de fibra nerviosa y célula epidérmica, llamada ***corpúsculo*** o ***disco de Merkel***, forma un ***mecanorreceptor*** sensorial.

ESTRUCTURAS DE LA PIEL

Inervación

La piel está dotada de receptores sensoriales de diversos tipos que son terminaciones periféricas de nervios sensitivos (*fig. 15.12*). También está bien inervada con terminaciones nerviosas motoras para los vasos sanguíneos, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas.

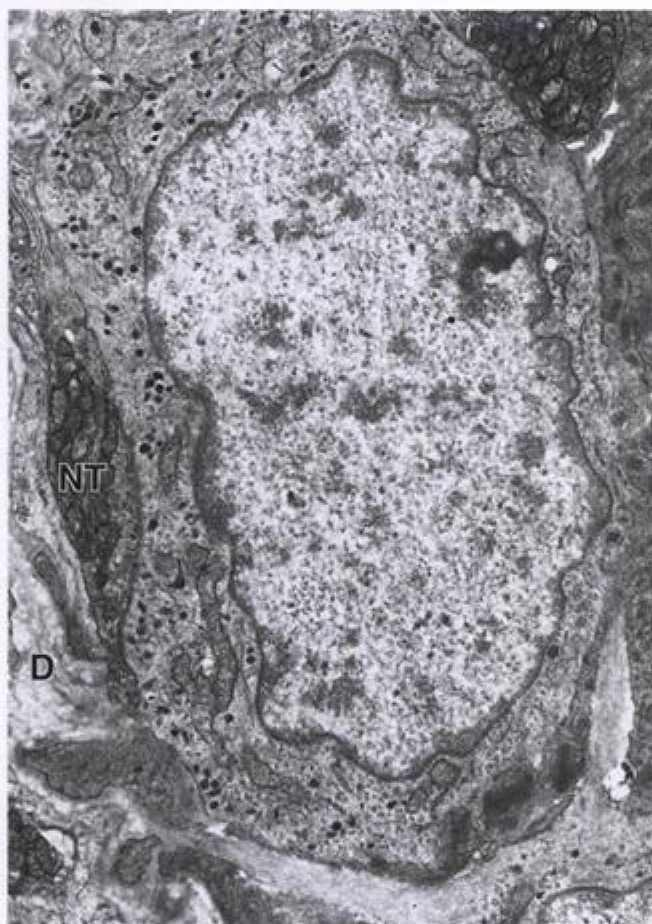


FIGURA 15.11. Microfotografía electrónica de una célula de Merkel. La célula contiene pequeños gránulos de neurosecreción en el citoplasma y entra en contacto con una terminación nerviosa periférica (*NT*). La dermis (*D*) es visible en el ángulo inferior izquierdo de la imagen. 14 450 ×. (Gentileza del Dr. Bryce L. Munger.)

Las terminaciones libres son los receptores nerviosos más abundantes de la epidermis

En la epidermis las *terminaciones nerviosas libres* finalizan en el estrato granuloso. Las terminaciones son "libres" (no encapsuladas) porque carecen de una cubierta de tejido conjuntivo o de células de Schwann. Estas terminaciones nerviosas tienen modalidades sensoriales múltiples (p. ej., tacto fino, calor y frío) sin una distinción morfológica evidente. Hay redes de terminaciones libres dérmicas que rodean a la mayoría de los folículos pilosos y se fijan a sus vainas radiculares externas (*fig. 15.13*). En esta posición son particularmente sensibles al movimiento del pelo y actúan como mecanorreceptores. Esta relación confiere un grado de especialización sofisticado a los receptores que rodean los pelos táctiles (vibrisas), como los bigotes de los felinos o de los roedores, en los que cada vibrisa tiene una representación específica en la corteza cerebral.

Otras terminaciones nerviosas de la piel están encerradas en una cápsula de tejido conjuntivo. Entre las *terminaciones nerviosas encapsuladas* se encuentran los:

- *Corpúsculos de Pacini*
- *Corpúsculos de Meissner*
- *Corpúsculos de Ruffini*

Los corpúsculos de Pacini son presorreceptores profundos que captan presiones mecánicas y vibratorias

Los *corpúsculos de Pacini* son estructuras ovoides grandes que se hallan en la dermis profunda y en la hipodermis (en especial en los pulpejos de los dedos), en el tejido conjuntivo en general y en asociación con las articulaciones, el periostio y las vísceras. Estos corpúsculos suelen tener dimensiones macroscópicas y miden más de 1 mm en su diámetro mayor. Están compuestos por una terminación nerviosa mielínica rodeada por una estructura capsular (véanse figs. 15.12 y 15.13a). La fibra nerviosa perfora la cápsula en un polo con su vaina de mielina intacta. La mielina se retiene por uno o dos nódulos de Ranvier y luego desaparece. La porción amielínica del axón se extiende hacia el polo opuesto al de su entrada y su longitud está cubierta por una serie de láminas muy juntas de células de Schwann aplanadas que forman el ***núcleo*** del corpúsculo. La porción restante (corteza), que es la mayor parte de la cápsula, está formada por una serie de láminas concéntricas; cada lámina está separada de su vecina por un espacio estrecho que contiene un líquido semejante a la linfa (lámina 42, figs. 1 y 2, p. 515). El aspecto de las láminas concéntricas visibles con el microscopio óptico evoca la superficie de corte de una cebolla hemiseccionada. Cada lámina está compuesta por células aplanadas que son equivalentes de las células del endoneuro fuera de la cápsula. Además de líquido, entre las láminas hay escasas fibrillas colágenas y alguno que otro capilar.

Los corpúsculos de Pacini responden a la presión y a las vibraciones a través del desplazamiento de las láminas capsulares. Este desplazamiento causa la despolarización efectiva del axón.

Los corpúsculos de Meissner están situados en las papilas dérmicas y funcionan como receptores del tacto

Los corpúsculos de Meissner (véanse figs. 15.12 y 15.13b) son receptores del tacto que responden particularmente a los estímulos de baja frecuencia en la dermis papilar de la piel lampiña, por ejemplo de los labios y las superficies palmar y plantar, en especial las de los dedos de las manos y los pies. En general son cilindros de extremos adelgazados que miden unos 150 μm en su diámetro mayor y tienen una orientación perpendicular a la superficie cutánea. Los corpúsculos de Meissner están situados en las papilas dérmicas justo

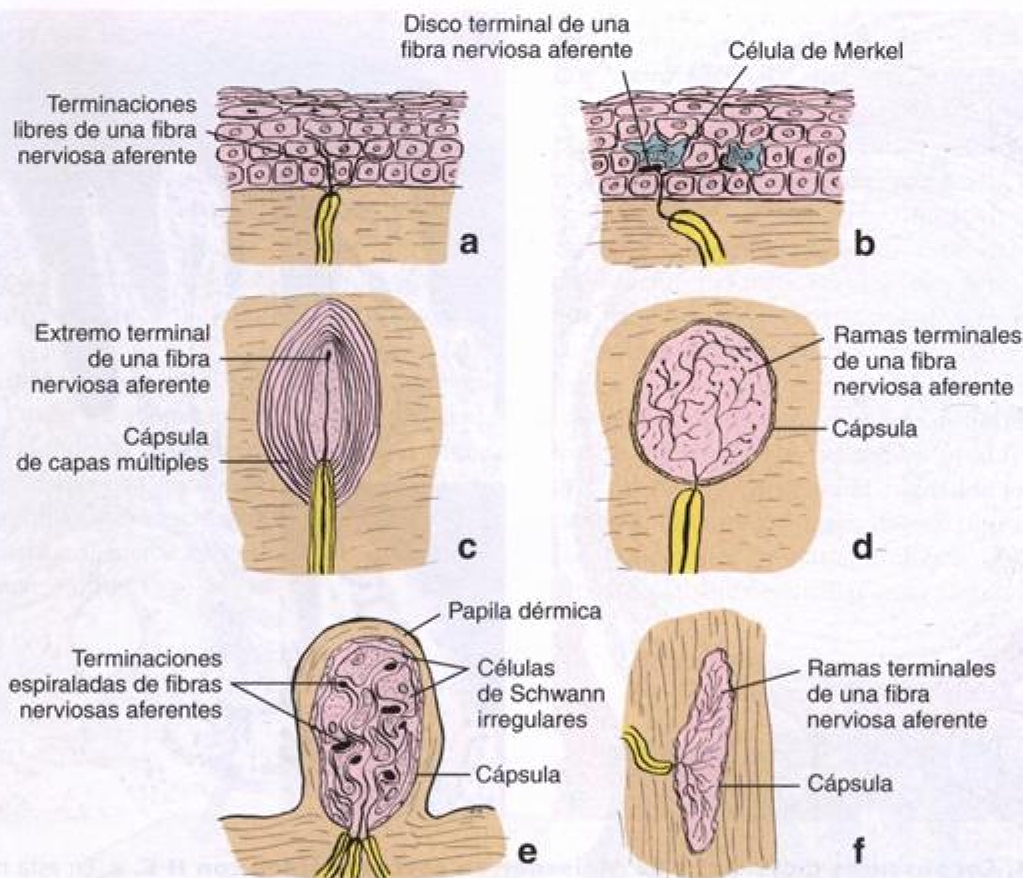


FIGURA 15.12. Diagrama de los receptores sensoriales de la piel. a. Terminaciones libres epidérmicas. **b.** Disco de Merkel. **c.** Corpúsculo de Pacini. **d.** Bulbo terminal de Krause. **e.** Corpúsculo de Meissner. **f.** Corpúsculo de Ruffini. Obsérvese que las terminaciones nerviosas de *c* a *f* son encapsuladas, o sea que están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo.

debajo de la lámina basal de la epidermis (lámina 42, figs. 3 y 4, p. 515). En estos receptores una o dos terminaciones amielínicas de fibras nerviosas mielínicas describen trayectos espiralados dentro del corpúsculo. El componente celular consiste en células de Schwann aplanadas que forman varias láminas irregulares entre las cuales transcurren los axones hasta el polo del corpúsculo. En los preparados de cortes sagitales teñidos con H-E esta estructura se parece a una madeja de lana trenzada floja. Son las células de Schwann las que dan esta impresión.

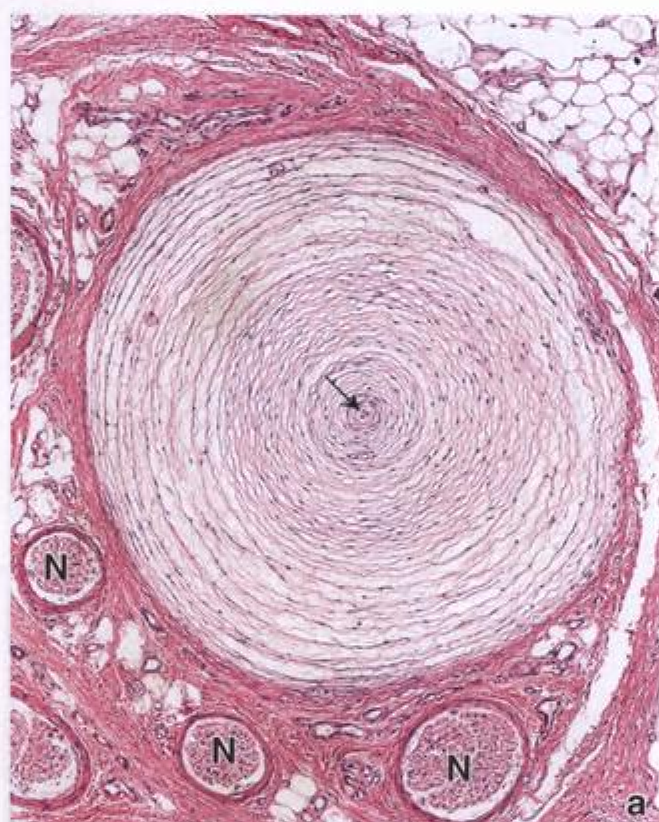
Los corpúsculos de Ruffini responden al desplazamiento mecánico de las fibras colágenas contiguas

Los corpúsculos de Ruffini son los mecanorreceptores encapsulados más simples. Son alargados y fusiformes y miden de 1 a 2 μm de longitud (véase fig. 15.12f). Desde el punto de vista estructural están formados por una delgada cápsula de tejido conjuntivo que encierra un espacio lleno de líquido. Las fibras colágenas del tejido conjuntivo circundante atraviesan la cápsula. El elemento nervioso consiste en una sola fibra mielínica que perfora la cápsula, pierde su vaina de mielina y se ramifica para formar una arborización densa de terminaciones axónicas delgadas que finalizan en una pequeña dilatación bulbosa. Las terminaciones axónicas están dispersas y entrelazadas dentro de la cápsula y responden al desplazamiento de las fibras colágenas inducido por la tensión mecánica continua o sostenida.

Anexos cutáneos

Los anexos cutáneos derivan de proliferaciones en profundidad que surgen del epitelio epidérmico durante el desarrollo embrionario y comprenden las estructuras siguientes:

- *Folículos pilosos* y su producto, los *pelos*
- *Glándulas sebáceas* y su producto, el *unto sebáceo*
- *Glándulas sudoríparas ecrinas* y su producto, el *sudor*
- *Glándulas sudoríparas apocrinas* y su producto mixto
- *Uñas*, que están formadas por queratina dura y sirven como protección



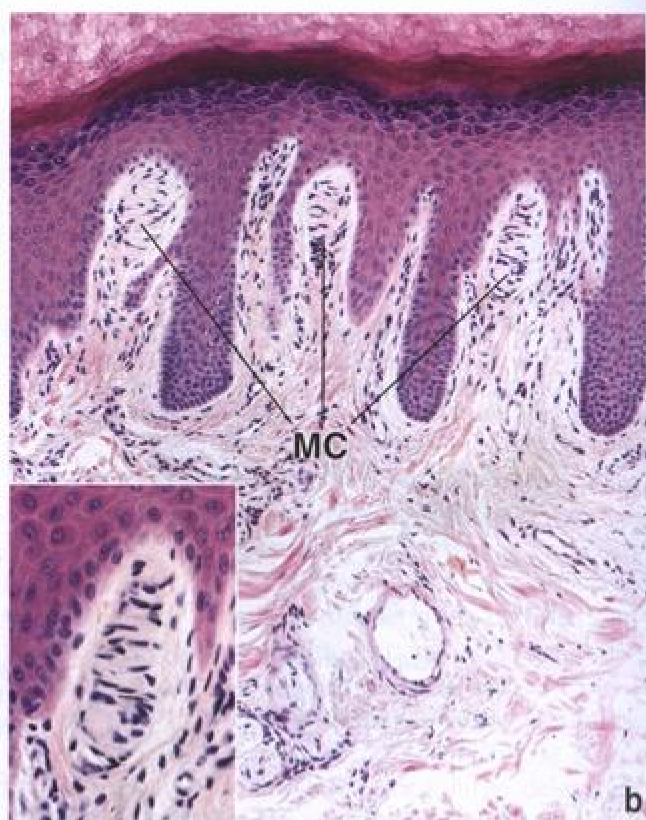


FIGURA 15.13. Corpúsculos de Pacini y de Meissner en cortes teñidos con H-E. a. En esta microfotografía las laminillas celulares concéntricas del corpúsculo de Pacini son visibles a causa de las células de sostén aplanadas de tipo fibroblástico. Aunque no es obvio en el corte histológico, estas células son continuas con el endoneuro de la fibra nerviosa. Los espacios que hay entre las laminillas contienen principalmente líquido. La terminación nerviosa del corpúsculo de Pacini describe un trayecto longitudinal a través del centro de la estructura (*flecha*). Junto al corpúsculo hay varios nervios (*N*). 85 ×. **b.** Aquí se señalan tres corpúsculos de Meissner (*MC*) en sendas papilas dérmicas. Obsérvese la contigüidad directa entre el corpúsculo y la superficie profunda de la epidermis. 150 ×. **Detalle.** Corpúsculo de Meissner visto con más aumento. La fibra nerviosa termina en el polo superficial del corpúsculo. Obsérvese que las células de sostén están orientadas en un sentido más o menos perpendicular al eje longitudinal del corpúsculo. 320 ×.

Tanto los pelos como las glándulas sudoríparas cumplen funciones específicas en la regulación de la temperatura corporal. Las glándulas sebáceas secretan una sustancia oleosa que tendría funciones protectoras. Las glándulas apocrinas producen una secreción serosa que contiene feromonas que actúan como sustancias de atracción sexual en los animales y quizá también en los seres humanos. El epitelio de los anexos cutáneos puede servir como fuente de células epiteliales nuevas en la reparación de las heridas de la piel.

Folículos pilosos y pelo

Cada folículo piloso es una invaginación de la epidermis en la que se forma un pelo

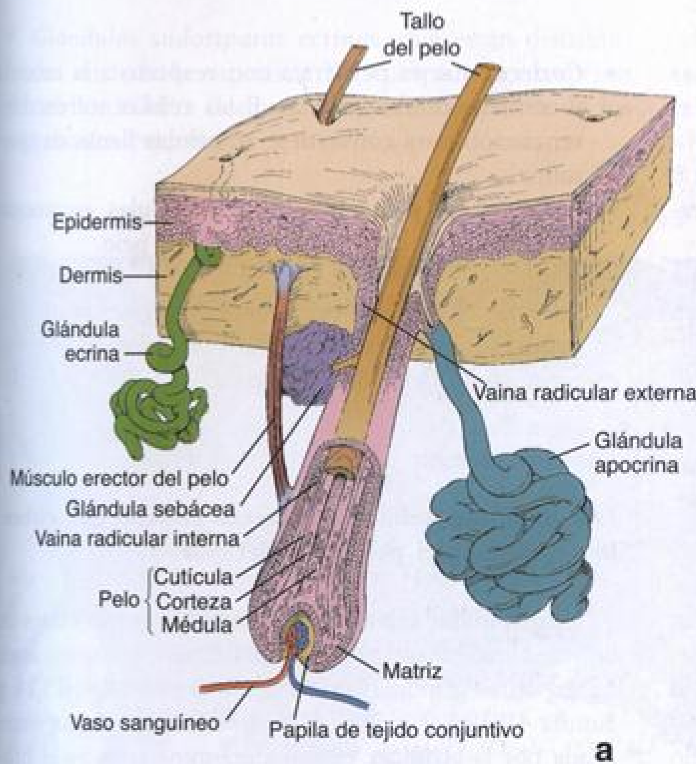
Los ***folículos pilosos*** y los ***pelos*** están distribuidos por casi toda la superficie del cuerpo; sólo faltan en los bordes y las palmas de las manos, los bordes y las plantas de los pies, el borde libre de los labios y la piel periorificial de los aparatos urinario y genital. Las hormonas sexuales ejercen una influencia de grado considerable sobre la distribución del pelo. Por ejemplo, en el varón púber comienzan a desarrollarse el bigote y la barba, que son pelos faciales gruesos y pigmentados. En la pubertad también empiezan a desarrollarse los pelos pubianos y axilares tanto en el varón como en la mujer. En el varón la línea de implantación pilosa en el cuero cabelludo tiene tendencia a retroceder conforme pasan los años y en ambos sexos el cabello se adelgaza con la edad a causa de la menor secreción de estrógenos y de hormonas similares a estrógenos.

El folículo piloso tiene a su cargo la producción y el crecimiento de un pelo. La coloración del pelo está dada por el contenido y el tipo de melanina que posee. El aspecto histológico del folículo varía según esté en fase de crecimiento o en fase de reposo. La estructura más compleja es la del folículo en crecimiento, que es la que se describe aquí.

El folículo piloso se divide en tres segmentos:

- *Infundíbulo*, que se extiende desde el orificio superficial del folículo hasta la altura en la que desemboca en él su glándula sebácea anexa. El infundíbulo es parte del ***conducto pilosebáceo*** que sirve como vía para la salida del unto sebáceo.
- *Istmo*, que se extiende desde el infundíbulo hasta la altura de la inserción del músculo erector del pelo.
- *Segmento inferior*, que en el folículo en crecimiento (*fig. 15.14*) tiene un diámetro casi uniforme excepto en la base, donde se expande para formar el ***bulbo***. La base del bulbo está invaginada por un ovillejo de tejido conjuntivo laxo vascularizado que, como no es ninguna sorpresa, recibe el nombre de ***papila dérmica*** (lámina 43, fig. 1, p. 517).

Las otras células que forman el bulbo, incluidas las que rodean la papila de tejido conjuntivo, reciben la denominación colectiva de matriz. La matriz está compuesta simplemente por ***células matriciales***. Las células matriciales inmediatamente contiguas a la papila dérmica constituyen el estrato germinativo del folículo. La división y la proliferación de estas células explican el crecimiento del pelo. En el estrato germinativo también hay melanocitos dispersos que proveen melanosomas a las células del pelo en desarrollo, de una manera análoga a la observada en el estrato basal de la epidermis. Las células matriciales en división del estrato germinativo se diferencian en las células productoras de queratina del pelo y en la ***vaina radicular interna***. La vaina radicular interna es una cubierta celular multiestratificada que rodea la parte profunda del pelo. Las tres capas de la vaina radicular interna son las siguientes:



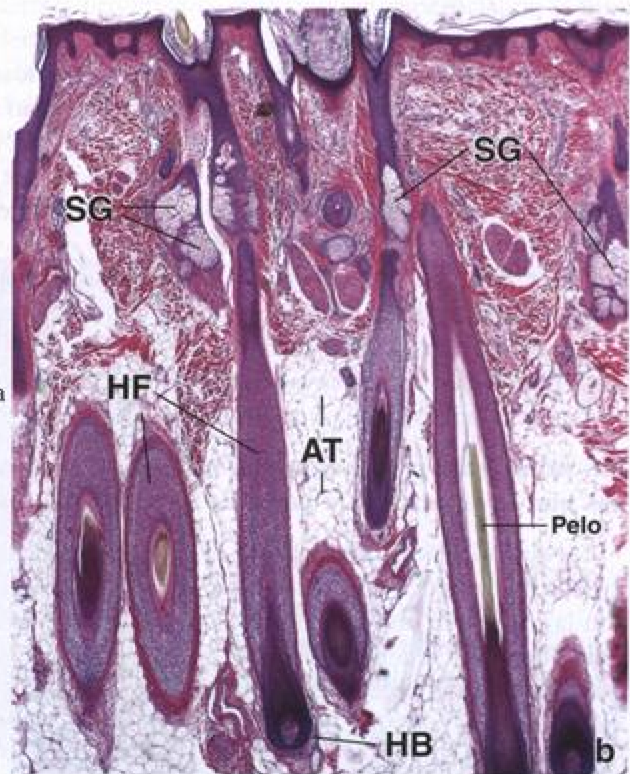


FIGURA 15.14. Folículo piloso y otros anexos cutáneos. a. Diagrama que ilustra un folículo piloso. Obsérvense las capas celulares que forman el tallo del pelo y las vainas radiculares interna y externa circundantes. La glándula sebácea consiste en un adenómero sacular y un brevísimo conducto que desemboca en el infundíbulo del folículo piloso. El músculo erector del pelo acompaña a la glándula sebácea; su contracción contribuye a la expulsión del producto de secreción glandular hacia el infundíbulo. La glándula apocrina también desemboca en el infundíbulo del folículo piloso. Obsérvese que las glándulas sudoríparas ecrinas son estructuras independientes y no están asociadas en forma directa con el folículo. **b.** Microfotografía de un corte de piel fina del cuero cabelludo teñido con H-E. El extremo de crecimiento del folículo piloso consiste en un bulbo expandido (*HB*) de células epiteliales que está invaginado por una papila de tejido conjuntivo. Las células epiteliales forman la matriz no especializada que rodea la papila; conforme las células abandonan la matriz forman estratos celulares que se diferencian en el tallo del pelo y en las vainas radiculares interna y externa del folículo piloso (*HF*). Obsérvese que hay varios cortes oblicuos y longitudinales de los folículos pilosos incluidos en el tejido adiposo (*AT*) de la hipodermis. Algunos exhiben en su interior el corte del tallo del pelo que contienen. En asociación con la parte del folículo piloso más cercana a la superficie epidérmica se ven glándulas sebáceas (*SG*). 60 ×.

Recuadro 15.2 Consideraciones funcionales: crecimiento y características del pelo

A diferencia de la renovación de la epidermis superficial, el crecimiento del pelo no es un proceso continuo. Un período de crecimiento (***anágeno***) en el cual se desarrolla un pelo nuevo es seguido por un período corto en el que el crecimiento se detiene (***catágeno***). Al catágeno le sigue un largo período de descanso en el que el folículo se atrofia (***telógeno***) y el pelo al final se pierde. Más del 80% del pelo que hay en el cuero cabelludo normal está en la fase de anágeno. En el catágeno la zona germinativa se reduce a un cordón epitelial unido todavía a un resto de la papila dérmica. En la fase de telógeno el folículo atrófico puede contraerse a la mitad de su longitud original o menos. El pelo puede permanecer adherido al folículo por varios meses durante esta etapa y se llama ***pelo en clava*** o ***pelo en maza*** a causa de la forma de su extremo proximal.

Los pelos varían en tamaño desde los largos y gruesos ***pelos terminales*** que pueden alcanzar un metro de longitud o más (cabello y barba en los varones) hasta los cortos y finos ***vellos***, que pueden ser visibles sólo con la ayuda de una lupa (vello de la frente y de la superficie anterior del antebrazo). Los pelos terminales son producidos por folículos largos y de gran diámetro mientras que el vello surge de folículos relativamente pequeños. Los folículos de los pelos terminales puede pasar hasta varios ***años*** en anágeno y sólo unos cuantos ***meses*** en telógeno. En el sujeto con alopecia (calvicie) los grandes folículos terminales se han convertido gradualmente en pequeños folículos de vellos después de varios ciclos de crecimiento. La razón entre folículos de vellos y folículos terminales aumenta conforme progresa la alopecia. El cuero cabelludo de la "alopecia plena" no carece de pelo sino que está poblado de folículos de vellos que producen pelos cortos muy finos y permanecen en telógeno por períodos relativamente prolongados.

- *Cutícula*, que consiste en células planas o escamosas cuya superficie libre externa está en contacto con el tallo del pelo.
- *Capa de Huxley*, que consiste en una capa simple o doble de células aplanadas que forman la placa intermedia de la vaina radicular interna.
- *Capa de Henle*, que consiste en una única capa externa de células cúbicas. Estas células están en contacto directo con la parte más externa del folículo piloso, que es una invaginación de la epidermis y recibe el nombre de *vaina radicular externa*.

Los pelos están compuestos por células queratinizadas que se desarrollan a partir de folículos pilosos

La queratinización del pelo y de la vaina radicular interna ocurre poco después de que las células abandonan la matriz, en una región llamada *zona queratógena*. Cuando el pelo emerge del folículo ya se halla completamente queratinizado y está compuesto por ***queratina dura***. La vaina radicular interna, que consiste en queratina blanda, no emerge del folículo junto con el pelo sino que se desintegra a la altura del istmo folicular en donde drenan las secreciones sebáceas. Una lámina basal gruesa, llamada ***membrana vítrea***, separa el folículo piloso de la dermis. Alrededor del folículo hay una vaina de tejido conjuntivo denso no modelado en la cual se inserta el ***músculo erector del pelo***.

Los pelos son estructuras filamentosas alargadas que se proyectan desde los folículos pilosos. También están compuestos por tres capas (véase fig. 15.14):

- ***Médula***, que forma la parte central del tallo del pelo y contiene células vacuoladas grandes. Sólo los pelos gruesos tienen médula.
- *Corteza*, que es periférica con respecto a la médula y contiene células cúbicas. Estas células sufren diferenciación para convertirse en células llenas de queratina.
- *Cutícula del pelo*, que contiene células escamosas que forman la capa más externa del pelo.

Además, el tallo del pelo contiene pigmento melánico producido por los melanocitos situados en el estrato germinativo del bulbo piloso.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas secretan el sebo que cubre la superficie del pelo y la piel

Las ***glándulas sebáceas*** se desarrollan como brotes de la vaina radicular externa del folículo piloso y suele haber varias glándulas por folículo (véanse figs. 15.14 y lámina 41, figs. 2 y 3, p. 513). La sustancia oleosa sintetizada por la glándula, que se denomina ***sebo***, es el producto de una secreción holocrina. La célula entera produce lípidos, se llena de ellos y sufre una muerte celular programada (apoptosis) simultánea conforme el producto graso se acumula y reemplaza el citoplasma. Por último, tanto el producto de secreción como el detrito celular se eliminan desde la glándula hacia el infundíbulo del folículo piloso que junto con el conducto corto de la glándula sebácea forma el ***conducto pilosebáceo***. Por actividad mitótica de las células basales en la periferia de la glándula se producen células nuevas. Las células se mantienen unidas entre sí por desmosomas. La lámina basal sobre la que se apoyan las células glandulares periféricas es continua con la de la epidermis y la del folículo pilo-

so. El proceso de producción del sebo desde el momento de las mitosis de las células basales hasta la secreción del producto elaborado tarda alrededor de 8 días.

Las células basales de la glándula sebácea contienen retículo endoplasmático liso (REL), RER, ribosomas libres, mitocondrias, glucógeno y un aparato de Golgi bien desarrollado (*fig. 15.15*). A medida que las células se alejan del estrato basal y comienzan a sintetizar el producto de secreción lipídico aumenta la cantidad de REL, lo que refleja el papel que desempeña el REL en la síntesis y la secreción de los lípidos. Las células se llenan gradualmente de múltiples gotitas de lípidos separadas por delgados tabiques de citoplasma (véase fig. 15.15).

Glándulas sudoríparas

Las ***glándulas sudoríparas*** se clasifican según su estructura y la índole de su secreción. Así se identifican dos tipos de glándulas sudoríparas:

- ***Glándulas sudoríparas ecrinas***, que están distribuidas en toda la superficie del cuerpo con excepción del borde libre de los labios y ciertas partes de los genitales externos.
- ***Glándulas sudoríparas apocrinas***, que están limitadas a la axila, la aréola y el pezón de la glándula mamaria, la región perianal y los genitales externos. Las ***glándulas ceruminosas*** del conducto auditivo externo y las ***glándulas de Moll*** de los párpados también son glándulas de tipo apocrino.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas tubulares simples enrolladas (glomerulares) que regulan la temperatura corporal

Las ***glándulas sudoríparas ecrinas*** son estructuras independientes, no asociadas con el folículo piloso, que se originan como brotes en la profundidad de la epidermis fetal. Cada glándula ecrina se organiza como una estructura tubular simple, enrollada y de fondo ciego que está compuesta por dos segmentos: un ***segmento secretor*** (el adenómero glomerular) ubicado en la dermis profunda o en la porción superficial de la hipodermis y un ***segmento canalicular*** (el conducto excretor) menos tortuoso que se continúa directamente con el anterior y desemboca en la superficie epidérmica (*fig. 15.16* y lámina 40, fig. 2, p. 511).



FIGURA 15.15. Microfotografía electrónica de una glándula sebácea. Las células basales (*1*) cercanas al tejido conjuntivo (*CT*) son pequeñas y no están diferenciadas. Entre ellas hay células en división, una de las cuales (*P*) parece estar en los comienzos de una profase. Desde esta posición periférica las células migran hacia el centro de la glándula (*2* a *4*) y sintetizan los lípidos que son el producto de secreción. Este producto oleoso aparece primero en el citoplasma como pequeñas gotitas de lípidos (*5*) que se fusionan gradualmente (*6*). Las células mueren (*7*) durante el proceso de secreción para formar el unto sebáceo. 6 800 ×. (Gentileza del Dr. Bryce L. Munger.)

Las glándulas sudoríparas ecrinas desempeñan un papel importantísimo en la regulación de la temperatura a través del enfriamiento causado por la evaporación del agua del sudor sobre la superficie del cuerpo. La porción secretora de la glándula (adenómero) produce una secreción de composición semejante a la de un ultrafiltrado de la sangre. La reabsorción de un poco de sodio y agua en el conducto excretor da como resultado la emisión de un sudor hipotónico hacia la superficie de la piel. Esta solución acuosa hipotónica tiene pocas proteínas y cantidades variables de cloruro de sodio, urea, ácido úrico y amonio. Por lo tanto, la glándula sudorípara ecrina actúa, en parte, como órgano excretor.

La sudoración excesiva puede conducir a la pérdida de otros electrólitos (como potasio y magnesio) y a una deshidratación importante. En condiciones normales el organismo pierde unos 600 mL de agua por día a través de la evaporación pulmonar y cutánea. En condiciones de alta temperatura ambiente la pérdida de agua puede aumentar de una manera regulada por el aumento de la sudoración. Esta ***sudoración termorreguladora*** se inicia en la región frontal de la cabeza y en el cuero cabelludo, se extiende luego a la cara y al resto del cuerpo y por último aparece en las palmas de las manos y las plantas de los pies. En cambio, las palmas, las plantas y las axilas son las regiones cutáneas que primero se cubren de sudor en situaciones de tensión emocional. El control de la sudoración termorreguladora es colinérgico, mientras que la ***sudoración emocional*** sería estimulada por terminaciones adrenérgicas de la división simpática del sistema nervioso autónomo.

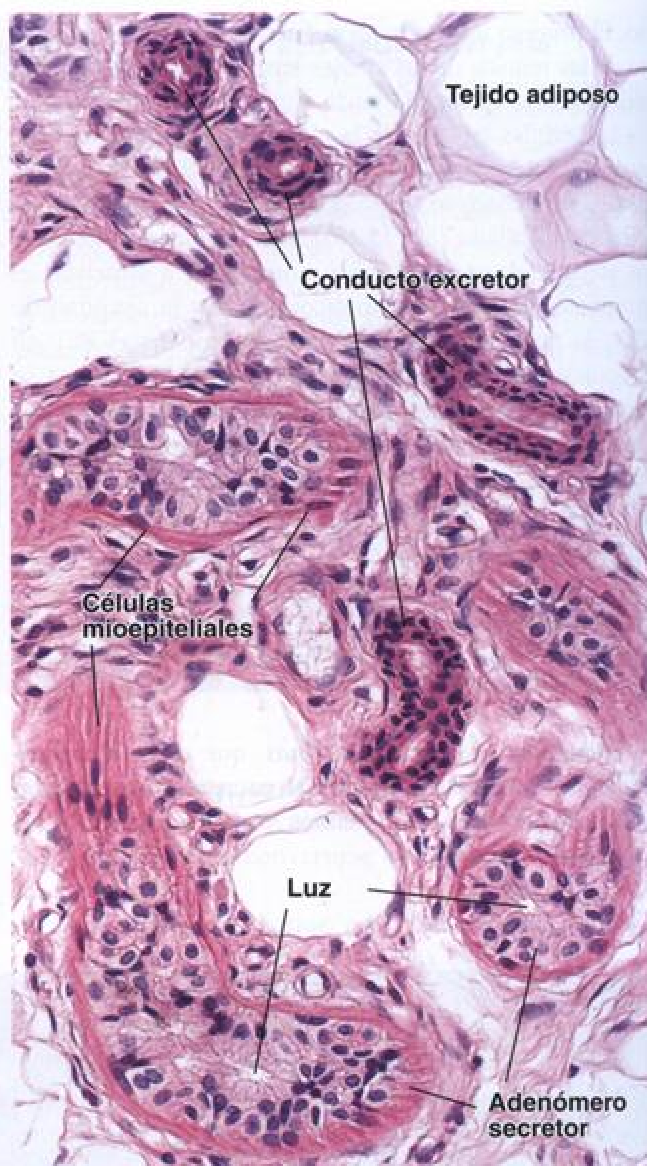


FIGURA 15.16. Microfotografía de una glándula sudorípara ecrina. En esta microfotografía de un preparado de piel humana teñido con H-E pueden verse cortes del adenómero (porción secretora) y del conducto excretor de una glándula sudorípara ecrina. El adenómero aparece como una capa doble de células epiteliales cúbicas y una capa de células mioepiteliales periféricas, incluidas dentro de la lámina basal. El conducto excretor de la glándula tiene un diámetro externo y una luz menores que los del adenómero. Está compuesto por una capa doble de células cúbicas pequeñas sin células mioepiteliales. 320 ×.

Recuadro 15.3 Consideraciones funcionales: la función del unto sebáceo

La función del unto sebáceo no está bien definida. Diversos investigadores le han atribuido funciones bacteriostáticas, emolientes, de barrera y de portación de feromonas. El sebo parece desempeñar un papel decisivo en la aparición del acné. La cantidad de unto sebáceo secretado aumenta en forma significativa en la pubertad tanto en los varones como en las mujeres. Los triacilgliceroles contenidos en el sebo son degradados a ácidos grasos por bacterias en la superficie de la piel y estos ácidos grasos liberados podrían actuar como irritantes en la formación de las ***lesiones del acné***. Desde el punto de vista histopatológico el acné se caracteriza por la retención del sebo en el istmo del folículo piloso junto con una infiltración linfocítica variable. En los casos graves pueden formarse abscesos dérmicos en asociación con los folículos pilosos inflamados.

El segmento secretor (adenómero) de la glándula sudorípara ecrina contiene tres tipos celulares

En el adenómero de las glándulas ecrinas hay tres tipos celulares: ***células claras*** y ***células oscuras*** (ambas células epiteliales secretoras) y ***células mioepiteliales*** (que son células epiteliales contráctiles) (*fig. 15.17* y lámina 41, fig. 1, p. 513). Todas las células están en



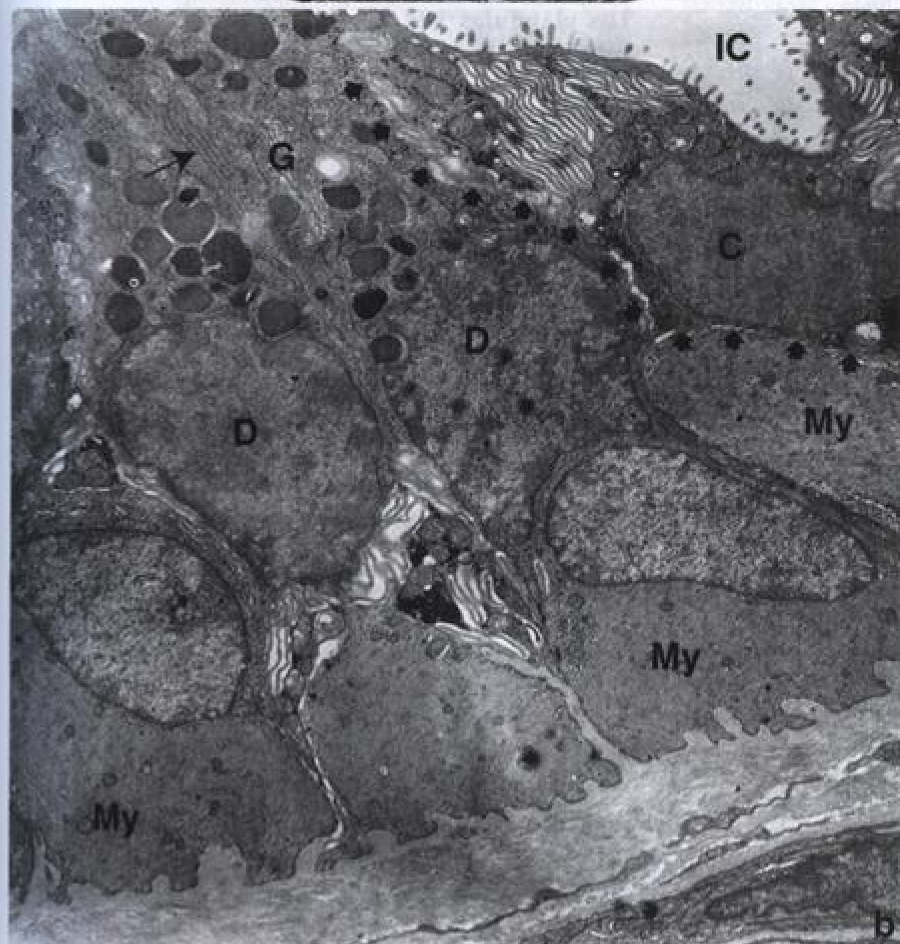


FIGURA 15.17. Microfotografías electrónicas de una glándula sudorípara ecrina. **a.** En esta microfotografía se ven células mioepiteliales (*My*) y dos tipos distintos de células glandulares: células claras (*C*) y células oscuras (*D*). La porción apical de la célula oscura es amplia, está en contacto con la luz glandular (*L*) y contiene gránulos de secreción abundantes. Los límites de una de estas células se han señalado con *líneas de puntos*. La célula clara está más alejada de la luz de la glándula y su base se apoya sobre las células mioepiteliales o directamente sobre la lámina basal. Casi toda la superficie libre de la célula clara da a un canalículo intercelular (*IC*). Las células claras contienen muchas mitocondrias, pliegues múltiples de la membrana plasmática y una cantidad abundante de inclusiones electrondensas de glucógeno. 5 600 ×. (Gentileza del Dr. John A. Terzakis.) **b.** Con más aumento se ve que las células oscuras poseen bastante RER (*flechas*) y un aparato de Golgi (*G*) conspicuo, además de gránulos de secreción. En las células claras hay muchísimos pliegues de la membrana, mitocondrias y glucógeno. Las células mioepiteliales (*My*) poseen una gran cantidad de filamentos contráctiles de actina. La *serie de flechas cortas y anchas* señala, de izquierda a derecha, el límite entre una célula clara y una célula oscura y el límite entre la misma célula clara y una célula mioepitelial. 17 500 ×. (Gentileza del Dr. John A. Terzakis.)

contacto con la lámina basal; su distribución es la de un epitelio seudoestratificado.

- Las *células claras* se caracterizan por tener glucógeno abundante. El glucógeno es conspicuo en la figura 15.17a a causa de su gran cantidad y su electrondensidad notable. En los cortes de rutina coloreados con H-E el citoplasma de las células claras se tiñe muy poco, pero con la técnica del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) el glucógeno aparece teñido intensamente. Entre los orgánulos membranosos se encuentran numerosas mitocondrias, cisternas del REL y un aparato de Golgi de tamaño relativamente pequeño. La membrana plasmática está muy ampliada en las superficies lateral y apical por extensos pliegues citoplasmáticos. Además, la superficie basal de la célula posee repliegues, aunque estos son mucho menos complejos que los pliegues citoplasmáticos apicolaterales. La morfología de estas células indica que producen el componente acuoso del sudor.
- Las *células oscuras* se caracterizan por tener un RER y gránulos de secreción abundantes (véase fig. 15.17). El aparato de Golgi es relativamente grande, una característica que concuerda con la actividad secretora de glucoproteínas que tienen estas células. El citoplasma apical contiene gránulos de secreción maduros y ocupa la mayor parte de la superficie luminal (véase fig. 15.17a). Las células claras tienen una exposición citoplasmática a la luz mucho menor; la secreción de su producto ocurre principalmente a través de las superficies laterales de la célula, las cuales están en contacto con canalículos intercelulares que permiten que la secreción acuosa alcance la luz. Allí se mezcla con la secreción proteinácea de las células oscuras.
- Las *células mioepiteliales* se limitan a la cara basal del adenómero. Se hallan ubicadas entre las células secretoras con sus prolongaciones orientadas transversalmente con respecto al túbulo. El citoplasma contiene muchos filamentos contráctiles (de actina) que se tiñen intensamente con la eosina, por lo que se los identifica con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H-E. La contracción de estas células produce la expulsión rápida del sudor desde la glándula.

El segmento canalicular (conducto excretor) de las glándulas ecrinas está revestido por un epitelio biestratificado cúbico y carece de células mioepiteliales

El conducto excretor de la glándula continúa desde la porción secretora con cierto enrollamiento. En los preparados histológicos entre los cortes del adenómero aparecen cortes múltiples de conducto excretor. Conforme asciende en la dermis el conducto adquiere un trayecto en espiral muy laxa hasta que alcanza la epidermis, donde continúa hasta la superficie describiendo una espiral más compacta. No obstante, cuando el conducto entra en la epidermis las células canaliculares desaparecen y las células epidérmicas pasan a formar la pared del conducto. El conducto está compuesto por un epitelio estratificado cúbico que tiene una capa celular basal y una capa celular luminal. Las células del conducto son más pequeñas y aparecen más oscuras que las células del adenómero glandular. Además, el diámetro del conducto es menor que el del adenómero. En contraste con la porción secretora de la glándula ecrina, el conducto excretor carece de células mioepiteliales. Estas características son de utilidad para distinguir el conducto del adenómero en un corte histológico (véase fig. 15.16).

Las células basales o periféricas del conducto poseen un núcleo redondeado u ovoide que contiene un nucléolo prominente. El citoplasma está repleto de mitocondrias y ribosomas. Las células apicales o luminales son más pequeñas que las basales pero sus núcleos son de aspecto similar. La característica más conspicua de las células luminales es el aspecto vítreo (hialinizado) muy teñido de su citoplasma apical. Este aspecto vítreo se debe a la gran cantidad de tonofilamentos aglomerados en el citoplasma apical.

Glándulas sudoríparas apocrinas

Las glándulas sudoríparas apocrinas son glándulas tubulares de luz amplia que están asociadas con los folículos pilosos

Las ***glándulas sudoríparas apocrinas*** tienen su origen en los mismos brotes epidérmicos de los que surgen los folículos pilosos. La conexión con el folículo se mantiene, lo que permite que la secreción de la glándula drene en él a una altura justo por encima de la desembocadura de la glándula sebácea. Desde aquí el producto de secreción alcanza la superficie.

Al igual que las glándulas sudoríparas ecrinas, las apocrinas son glándulas tubulares enrolladas. A veces son ramificadas. La porción secretora de la glándula está ubicada en la dermis profunda o, con mayor frecuencia, en la región más superficial de la hipodermis.

El adenómero (porción secretora) de las glándulas apocrinas tiene una luz más amplia que el de las glándulas ecrinas y está compuesto por un solo tipo celular

El adenómero de las glándulas apocrinas difiere en varios aspectos del de las glándulas ecrinas. La diferencia más obvia, bien visible con el microscopio óptico, es su luz muy amplia (*fig. 15.18* y lámina 40, fig. 1, p. 511). En contraste con las glándulas sudoríparas ecrinas, las glándulas apocrinas almacenan su producto de secreción en la luz. Los adenómeros de las glándulas apocrinas están compuestos por un epitelio simple, tienen un

solo tipo celular y el citoplasma de las células es eosinófilo. La superficie apical de las células con frecuencia exhibe una protrusión vesiculosa. Antes se creía que esta parte de la célula se desprendía hacia la luz para formar el producto de secreción apocrino, de ahí el nombre de la glándula. No obstante, los estudios realizados con el MET han confirmado que el mecanismo de secreción es de tipo merocrino. El citoplasma apical contiene abundantes gránulos pequeños, el material de secreción dentro de la célula, que se eliminan por exocitosis. Otras características de la célula comprenden los lisosomas abundantes y los gránulos del pigmento lipofuscina. Estos últimos representan lisosomas secundarios y terciarios. Las mitocondrias también son numerosas. Durante la fase refractaria, luego de la expulsión del material de secreción, el aparato de Golgi aumenta de tamaño en preparación para una nueva fase secretora.

En la porción secretora de la glándula también hay células mioepiteliales que se ubican entre las células secretoras y la lámina basal contigua. Al igual que en las glándulas ecrinas, la contracción de las prolongaciones de las células mioepiteliales facilita la expulsión del producto de secreción fuera de la glándula.

El conducto excretor de las glándulas apocrinas está revestido por un epitelio estratificado cúbico y carece de células mioepiteliales

El conducto de la glándula apocrina es similar al conducto de la glándula ecrina; tiene una luz estrecha. Sin embargo, desde el adenómero sigue un curso bastante recto para desembocar finalmente en el folículo piloso. A causa de su curso recto se reduce la probabilidad de encontrar el conducto y el adenómero de una glándula apocrina en el mismo corte histológico. Además, a diferencia de las glándulas ecrinas, los conductos de las glándulas apocrinas no reabsorben sustancias. El producto de secreción no se altera durante su paso a través del conducto.

El epitelio del conducto es estratificado cúbico, en general de dos capas celulares de espesor pero a veces de tres capas de células. El citoplasma apical de las células luminales aparece hialinizado, una consecuencia de la acumulación de tonofilamentos. En este aspecto se parecen a las células luminales de los conductos de las glándulas ecrinas.



FIGURA 15.18. Microfotografía de una glándula sudorípara apocrina. En este corte de piel de la región perianal de un adulto hay varias glándulas sudoríparas apocrinas (anales) que se identifican con facilidad por la gran luz de sus adenómeros (componentes secretores). Esta glándula sudorípara apocrina está cerca de un folículo piloso (centro de la fotografía) y profunda con respecto al tejido conjuntivo denso no modelado de la dermis. 45 ×. **Detalle.** El aumento mayor del componente secretor muestra los tipos celulares de la glándula apocrina. El adenómero está compuesto por epitelio simple de células cilíndricas bajas o cúbicas y por células mioepiteliales ubicadas en la porción basal de la capa celular epitelial. 230 ×.

Recuadro 15.4 Correlación clínica: sudoración y enfermedad

Aunque muchos factores nerviosos y emocionales pueden alterar la composición del sudor, la alteración de la composición del sudor también puede ser un signo de enfermedad. Por ejemplo, el aumento de la concentración de sodio y cloro en el sudor puede servir como indicador de fibrosis quística. En el sudor de las personas con fibrosis quística existe una cantidad de sodio y cloro dos a cinco veces mayor que la normal. En la insuficiencia renal crónica pronunciada, cuando los riñones son incapaces de eliminar del organismo los desechos nitrogenados, la concentración de urea en el sudor aumenta. En este trastorno, después de que se evapora el agua pueden verse cristales de urea sobre la piel, en especial sobre el labio superior. El depósito de estos cristales sobre la superficie cutánea se conoce como ***escarcha ureica***.

Las glándulas apocrinas producen una secreción con proteínas abundantes que contiene feromonas

Las glándulas apocrinas producen una secreción que

contiene proteínas, carbohidratos, amonio, lípidos y ciertos compuestos orgánicos que le darían color. Sin embargo, la secreción varía de acuerdo con el sitio anatómico. En la axila, por ejemplo, es lechosa y un tanto viscosa. Cuando se secreta el líquido es inodoro, pero por la acción de bacterias en la superficie de la piel adquiere un olor acre.

Las glándulas apocrinas se tornan funcionales durante la pubertad; como en el caso del vello axilar y pubiano, su desarrollo depende de las hormonas sexuales. En la mujer las glándulas apocrinas axilares y areolares sufren cambios morfológicos y secretores que se corresponden con el ciclo menstrual.

En muchos mamíferos las glándulas similares que secretan feromonas, señales químicas utilizadas en la marcación del territorio, en las conductas de cortejo y en ciertos comportamientos maternales y sociales. En general se cree que las secreciones apocrinas funcionarían como feromonas en los seres humanos. Las feromonas masculinas (androstenol/androstenona) en la secreción de las glándulas apocrinas tienen un impacto directo sobre el ciclo menstrual femenino. Además, las feromonas femeninas (copulinas) ejercen influencia sobre la percepción masculina de las mujeres y también inducirían cambios hormonales en los varones.

Inervación de las glándulas sudoríparas

Tanto las glándulas sudoríparas ecrinas como las apocrinas están inervadas por la división simpática del sistema nervioso autónomo. Las glándulas ecrinas son estimuladas por neurotransmisores colinérgicos (que suelen identificarse con el componente parasimpático del sistema nervioso autónomo), mientras que las glándulas apocrinas son estimuladas por neurotransmisores adrenérgicos. Como ya se comentó, las glándulas sudoríparas ecrinas responden al calor y al estrés. Las glándulas apocrinas responden a estímulos emocionales y sensitivos pero no al calor.

Uñas

Las uñas son placas de células queratinizadas que contienen queratina dura

Las ***uñas*** de los dedos de las manos y de los dedos de los pies, que con mayor propiedad se denominan ***placas ungulares***, son láminas queratinizadas curvas que descansan sobre los ***lechos ungulares***. El lecho ungular consiste en células epiteliales que son continuas con el estrato basal y el estrato espinoso de la epidermis (*fig. 15.19* y lámina 43, fig. 1, p. 517).

La porción proximal de la uña, la ***raíz ungular***, es ocultada por un pliegue de la epidermis y cubre las células de la zona germinativa o ***matriz***. La matriz contiene una gran variedad de células, entre ellas células madre, células epiteliales, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Las células madre de la matriz se dividen con regularidad, migran hacia la raíz y allí se diferencian para producir la queratina de la uña. La queratina de la uña es queratina dura, como la de la corteza del pelo. A diferencia de la queratina blanda de la epidermis, la queratina dura no se descama. Está

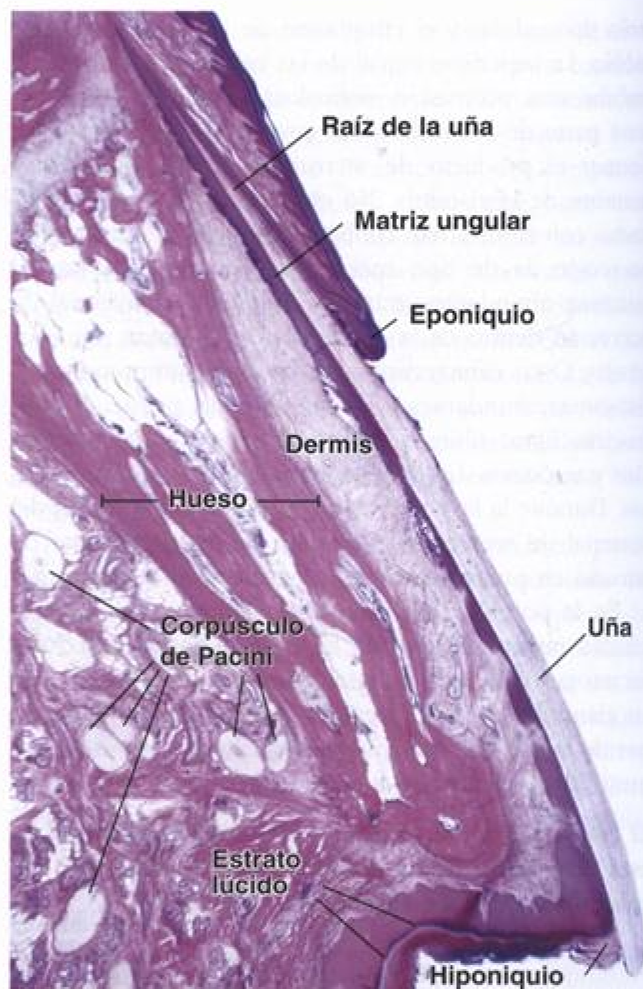


FIGURA 15.19. Microfotografía de un corte sagital del extremo distal de un dedo con su correspondiente uña. La uña es una placa queratinizada que está ubicada en la cara dorsal de cada uno de los dedos a la altura de las falanges distales. Bajo el borde libre de la uña hay una capa limitante, el hiponiquio, que se continúa con el estrato córneo de la epidermis contigua. El extremo proximal, la raíz de la uña, está cubierto por un repliegue cutáneo, el eponiquio, que también es continuo con el estrato córneo de la epidermis contigua. Profunda con respecto a la placa ungular hay una capa de epitelio con dermis subyacente. La porción proximal de este epitelio se conoce como matriz de la uña o matriz ungular. El hueso en este corte corresponde a una falange distal. En el tejido conjuntivo del lado palmar del dedo hay muchos corpúsculos de Pacini. Obsérvese que incluso con este aumento escaso puede verse el estrato lúcido en la epidermis de la piel gruesa del pulpejo del dedo. 10 ×.

Recuadro 15.5 Correlación clínica: reparación cutánea

La reparación epidérmica se produce por la proliferación de las células basales o, en la destrucción masiva, por el crecimiento del epitelio de los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas. Para la reparación de una incisión o una laceración de la piel se necesita la proliferación estimulada tanto de la dermis como de la epidermis. La reparación dérmica comprende: a) la eliminación de las fibras colágenas dañadas en el sitio de la herida, sobre todo a través de la actividad macrofágica, y b) la proliferación de fibroblastos y la producción ulterior de colágeno nuevo y otros componentes de la matriz extracelular. La aplicación de suturas reduce la extensión del sitio de reparación mediante el cierre máximo de una herida, con lo cual se reduce mucho la formación de una cicatriz. Las incisiones quirúrgicas típicamente se realizan a lo largo de líneas de tensión (líneas de Langer); el corte se efectúa en sentido paralelo a los haces de fibras colágenas, lo que reduce al mínimo la necesidad de un exceso de producción colágena y la formación inherente de una cicatriz prominente.

La reparación de la epidermis comprende la proliferación de los queratinocitos basales en el estrato germinativo de los sitios no dañados que rodean la herida (*fig. 15.20*). La actividad mitótica aumenta mucho en las primeras 24 horas. Al poco tiempo el sitio de la herida queda cubierto por una costra. Las células basales proliferantes del estrato germinativo comienzan a migrar debajo de la costra y a lo largo y a lo ancho de la superficie de la herida. El ritmo de migración puede ser de hasta 0,5 mm/día y esta empieza entre las 8 y las 18 horas posteriores a la producción de la herida. Detrás del frente de migración se producen más proliferación y diferenciación, lo que conduce a la restauración de la epidermis multiestratificada. Conforme las células nuevas se queratinizan y al final se exfolian, la costra suprayacente queda libre junto con las células descamadas, lo que explica por qué una costra se va desprendiendo desde su periferia hacia el centro.

En los casos en los que se pierde todo el espesor de la epidermis, a causa de un traumatismo o en una cirugía las partes más profundas de los folículos pilosos y de las glándulas que perduran como islotes de células epiteliales en la dermis proliferan para producir células que migran sobre la superficie expuesta para restablecer una capa epitelial (epidérmica) completa. La destrucción masiva de todas las estructuras epiteliales de la piel, como ocurre en las quemaduras de tercer grado o en las abrasiones extensas de todo el espesor cutáneo, impide la reepitelización. Estas heridas sólo pueden curarse con injertos de epidermis que cubran la región lesionada. Sin un injerto, en el mejor de los casos la herida se reepitelizaría con lentitud y de manera imperfecta por proliferación celular desde sus bordes.



FIGURA 15.20. Microfotografía que muestra una etapa avanzada en la reparación epidérmica de una herida cutánea. La herida inicial fue causada por una incisión a través de todo el espesor de la piel y de parte de la hipodermis, que contiene adipocitos (*A*). La epidermis se ha vuelto a formar debajo de la costra. El *asterisco* señala un artefacto de técnica: en este sitio el epitelio se ha separado durante la preparación de la muestra. La costra, que contiene abundantes neutrófilos muertos en su cara profunda, está a punto de desprenderse. En esta etapa la dermis exhibe pocos cambios durante el proceso de reparación pero al final se restablecerá para formar una capa continua. 110 ×.

compuesta por filamentos de citoqueratina muy juntos incluidos en una matriz de queratina amorfa con un alto contenido de azufre, que es la causa de la dureza de la uña. El proceso de formación de la queratina dura en la uña, como en la corteza del pelo, no comprende la aparición de gránulos de queratohialina. Además, una envoltura celular cornificada contiene proteínas similares a las que hay en la epidermis.

La adición constante de células nuevas en la raíz y su producción de queratina son las causas del crecimiento de la uña. Conforme crece la placa de queratina se desliza sobre el lecho ungular. Desde el punto de vista microscópico la placa ungular contiene ***corneocitos*** interdigitados muy juntos que carecen de núcleo y orgánulos.

La región blanquecina con forma de semiluna cercana a la raíz de la uña, la ***lúnula***, tiene ese aspecto claro a causa de la gruesa capa opaca de células matriciales con queratinización parcial que hay en ese sitio. Cuando la placa ungular se queratiniza por completo adquiere una transparencia mayor y toma la coloración del lecho vascular subyacente. El borde del pliegue cutáneo que cubre la raíz ungular se llama ***eponiquio*** o cutícula. La cutícula también está compuesta por queratina dura y por esa razón no se descama. Dado que es muy delgada tiene tendencia a separarse, por lo que muchas personas la recortan o la empujan hacia atrás. Una capa epidérmica engrosada, el ***hiponiquio***, asegura el borde libre de la placa ungular en el extremo del dedo.

16 Aparato digestivo I: cavidad oral y estructuras asociadas

GENERALIDADES DEL APARATO DIGESTIVO

El aparato digestivo está formado por el ***tubo digestivo*** y sus estructuras anexas principales, a saber, la ***lengua,*** los ***dientes,*** las ***glándulas salivales,*** el ***páncreas,*** el ***hígado*** y la ***vesícula biliar***.

La luz del tubo digestivo corresponde física y funcionalmente al exterior del cuerpo

Al pasar por el tubo digestivo los alimentos se degradan física y químicamente para que los productos de esa degradación puedan ser absorbidos por el organismo. Los diversos segmentos del tubo digestivo están especializados morfológicamente para cumplir aspectos específicos de la digestión y la absorción.

Luego de la maceración, la humectación y la formación preliminar del ***bolo alimentario*** por acción de las estructuras de la cavidad oral y las glándulas salivales los alimentos atraviesan rápidamente la faringe y el esófago. El paso rápido de los alimentos a través de la faringe la mantiene libre para que pueda pasar el aire desde las cavidades nasales hacia la laringe y la tráquea. El movimiento de los alimentos en el resto del tubo digestivo es más lento y durante su tránsito a través del estómago y el intestino delgado ocurren las principales modificaciones asociadas con la digestión, la solubilización y la absorción. La absorción se produce principal-

mente a través de la pared del intestino delgado. Los alimentos no digeridos junto con otras sustancias que hay en el tubo digestivo como moco, bacterias, células exfoliadas y pigmentos biliares, se eliminan como ***materia fecal***.

La mucosa digestiva es la superficie a través de la cual la mayor parte de las sustancias entran en el organismo

La ***mucosa digestiva*** cumple muchas funciones en su papel de interfaz entre el organismo y el ambiente, a saber:

- *Secreción*. El revestimiento del tubo digestivo secreta en sitios específicos enzimas digestivas, ácido clorhídrico, mucina y anticuerpos.
- *Absorción*. El epitelio de la mucosa absorbe sustratos metabólicos, por ejemplo los alimentos degradados durante la digestión así como vitaminas, agua, electrólitos, materiales reciclables (como las sales biliares y el colesterol) y otras sustancias esenciales para el funcionamiento del organismo.
- *Barrera*. La mucosa sirve como una barrera que impide la entrada de sustancias nocivas, antígenos y microorganismos patógenos.
- *Protección inmunológica*. El tejido linfático dentro de la mucosa actúa como una primera línea de defensa inmunológica para proteger al organismo.

Las funciones mencionadas en esta lista se comentarán al principio del próximo capítulo. En esta obra el tema del aparato digestivo se considera en tres capítulos que versan, respectivamente, sobre la cavidad oral y las glándulas salivales (este capítulo), el esófago, el estómago y el intestino (capítulo 17) y el hígado, la vesícula biliar y el páncreas (capítulo 18). La faringe, que es un órgano compartido por los aparatos digestivo y respiratorio, se comenta en el capítulo 19.

CAVIDAD ORAL

La cavidad oral comprende una serie de estructuras que incluyen la lengua, los dientes y sus medios de sostén (periodonto), las glándulas salivales principales y accesorias y las amígdalas

La ***cavidad oral*** se divide en un ***vestíbulo*** y una ***cavidad oral propiamente dicha***. El ***vestíbulo*** es el espacio que hay entre los labios y las mejillas (por fuera) y los dientes (por dentro). La ***cavidad oral propiamente dicha*** está detrás de los dientes y sus otros límites son: hacia arriba el paladar duro y el paladar blando, hacia abajo la lengua y el piso de la boca y hacia atrás el istmo de las fauces, es decir la entrada a la orofaringe.

Cada una de las tres ***glándulas salivales principales*** es un órgano par; estas glándulas son las siguientes:

- ***Glándula parótida***, que es la más grande de las tres y está ubicada en la región preestiloidea del espacio laterofaríngeo superior. Su conducto excretor, el ***conducto parotídeo (de Stensen)***, desemboca en una pequeña eminencia de la mucosa yugal, la ***papila parotídea***, situada frente al segundo molar superior.
- ***Glándula submandibular***, que esta ubicada en el triángulo submandibular del cuello (región suprahioidea lateral). Su conducto excretor, el ***conducto submandibular (de Wharton)***, desemboca en una pequeña prominencia carnosa, la ***carúncula sublingual***, a cada lado del frenillo de la lengua en el piso de la cavidad oral.
- ***Glándula sublingual***, que está ubicada debajo de la lengua, en los pliegues sublinguales del piso de la cavidad oral. Tiene varios conductos excretores pequeños; algunos se unen al conducto submandibular, mientras que otros desembocan en la cavidad oral en forma independiente.

Las glándulas parótida y submandibular tienen conductos bastante largos que se extienden desde el parénquima glandular hasta la cavidad oral. Los conductos de la sublingual son relativamente cortos.

Las ***glándulas salivales accesorias*** están situadas en la submucosa de la cavidad oral. Desembocan directamente en la cavidad a través de conductos cortos y reciben su nombre de acuerdo con su ubicación, por ejemplo, glándulas bucales (yugales), labiales, linguales y palatinas.

Las amígdalas son acumulaciones de nódulos linfáticos que se congregan alrededor del istmo de las fauces, en la orofaringe y en la rinofaringe

El tejido linfático se organiza en un ***anillo amigdalino (anillo de Waldeyer)*** de protección inmunológica ubicado en la región anatómica inicial compartida por los aparatos digestivo y respiratorio. Este tejido linfático rodea los orificios posteriores de las cavidades oral y nasal y contiene acumulaciones de nódulos linfáticos que comprenden las:

- ***Amígdalas palatinas***, también llamadas ***amígdalas*** a secas, que están situadas a cada lado del istmo de las fauces, entre los arcos palatogloso y palatofaríngeo.
- ***Amígdalas tubáricas***, que están ubicadas en las paredes laterales de la rinofaringe, posteriores a la desembocadura de la trompa auditiva (de Eustaquio).
- ***Amígdalas faríngeas*** o ***adenoides***, que están situadas en el techo de la rinofaringe.
- ***Amígdalas linguales***, que se hallan en la superficie dorsal de la base de la lengua.

La cavidad oral está tapizada por una mucosa masticatoria, una mucosa de revestimiento y una mucosa especializada

La ***mucosa masticatoria*** se encuentra en las encías

y en el paladar duro (*fig. 16.1*). Posee un epitelio estratificado plano ***queratinizado*** y, en algunas regiones, ***paraqueratinizado*** (véase *fig. 16.2*). El epitelio paraqueratinizado es similar al queratinizado excepto en que las células superficiales no pierden sus núcleos y su citoplasma no se tiñe intensamente con la eosina (lámina 44, fig. 6, p. 551). Los núcleos de las células paraqueratinizadas son picnóticos (muy condensados) y permanecen hasta que la célula se exfolia (véase fig. 16.2). El epitelio queratinizado de la mucosa masticatoria se parece al de la piel pero carece de estrato lúcido. La lámina propia subyacente está compuesta por una gruesa capa papilar de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos y nervios. Algunos de los nervios envían terminaciones axónicas desnudas hacia el interior del epitelio para que actúen como receptores no encapsulados, mientras que otros terminan en corpúsculos de Meissner dentro de papilas conjuntivas. En la parte profunda de la lámina propia hay una capa reticular de tejido conjuntivo más denso.

Al igual que en la piel, la profundidad y la cantidad de papilas de tejido conjuntivo contribuyen a la inmovilidad relativa de la mucosa masticatoria, lo que la protege de las fuerzas de fricción y de cizallamiento. En la línea media del paladar duro, o sea en el ***rafe palatino***, la mucosa está firmemente adherida al hueso subyacente. La capa reticular de la lámina propia se funde con el periostio y por eso no hay submucosa. Lo mismo ocurre en la encía. En los sitios donde hay una submucosa debajo de la lámina propia del paladar duro (véase fig. 16.1) esta contiene tejido adiposo en la parte anterior (zona adiposa) y glándulas mucosas en la parte posterior (zona glandular) que se continúan con las del paladar blando. En las regiones de submucosa hay bandas gruesas de fibras colágenas que se extienden desde la mucosa hasta el hueso.

La ***mucosa de revestimiento*** está en los labios, las mejillas, la superficie mucosa alveolar, el piso de la boca, la superficie ventral de la lengua y el paladar blando. En estos sitios tapiza músculo estriado (labios, mejillas y lengua), hueso (mucosa alveolar) y glándulas (paladar blando, mejillas y superficie ventral de la lengua). La mucosa de revestimiento tiene papilas menos abundantes y más cortas para poder adaptarse a los movimientos de los músculos subyacentes.

En general el epitelio de la mucosa de revestimiento no está queratinizado, aunque en algunos sitios puede estar paraqueratinizado. El epitelio del borde libre del

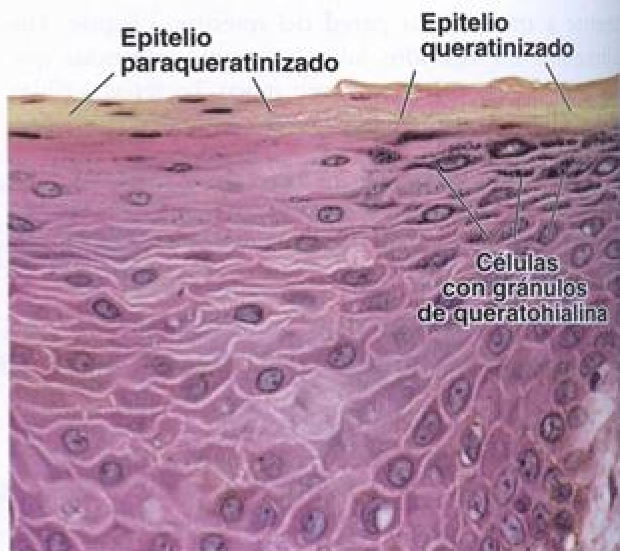


FIGURA 16.2. Epitelio estratificado plano del paladar duro. Esta microfotografía muestra una transición desde un epitelio estratificado plano queratinizado (a la derecha) hacia un epitelio estratificado plano paraqueratinizado (a la izquierda) en la mucosa oral. Las células superficiales aplanadas del epitelio queratinizado carecen de núcleos. En este tipo de epitelio se ve bien la capa de células que contienen gránulos de queratohialina. Las células superficiales aplanadas del epitelio paraqueratinizado tienen las mismas características que las células queratinizadas, excepto que retienen sus núcleos. Además, obsérvese la escasez de gránulos de queratohialina en el estrato celular que está justo debajo de la capa de células paraqueratinizadas. 380 ×.

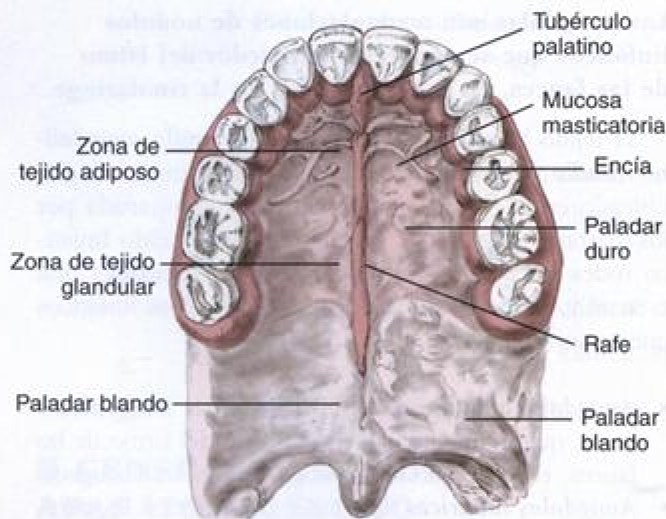


FIGURA 16.1. Techo de la cavidad oral. El paladar duro, que está compuesto principalmente por hueso, está dividido en una mitad derecha y una mitad izquierda por un rafe medio. La submucosa del paladar duro contiene tejido adiposo en la parte anterior (zona adiposa) y glándulas mucosas en la parte posterior (zona glandular). El rafe y la encía carecen de submucosa y aquí la mucosa está adherida directamente al hueso. En el paladar blando hay músculo en lugar de hueso y las glándulas de la submucosa son una continuación de las halladas en el paladar duro. (Basada en Bhaskar SN, ed. Orban's Oral Histology and Embryology. St. Louis: CV Mosby, 1991.)

labio (la porción rojiza entre la mucosa húmeda interna y la piel facial externa) está queratinizado. El epitelio de revestimiento no queratinizado es más grueso que el queratinizado y sólo está compuesto por tres capas:

- *Estrato basal*, que es una sola capa de células que se apoyan sobre la lámina basal.
- *Estrato espinoso*, que tiene varias células de espesor.
- *Estrato superficial*, que es la capa de células más superficial y que también se conoce como ***capa superficial*** de la mucosa.

Las células del epitelio de la mucosa son semejantes a las de la epidermis de la piel y comprenden queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel.

La lámina propia contiene vasos sanguíneos y nervios que envían terminaciones axónicas desnudas hacia los estratos más profundos del epitelio y hacia receptores sensoriales encapsulados en algunas papilas. El contraste pronunciado entre las papilas abundantes muy profundas de la mucosa alveolar y las papilas poco profundas del resto de la mucosa de revestimiento permite la fácil identificación de las dos regiones diferentes en un corte histológico.

Debajo de la mucosa de revestimiento hay una submucosa bien definida, excepto en la superficie ventral de la lengua. Esta capa contiene bandeletas amplias de fibras colágenas y elásticas que unen la mucosa al músculo subyacente; también contiene las múltiples glándulas salivales accesorias de los labios, la lengua y las mejillas. A veces hay glándulas sebáceas no asociadas con folículos pilosos en la submucosa justo al lado de los ángulos labiales y en las mejillas frente a los molares. Se ven a simple vista en la forma de pequeñas manchas blanquecinas que reciben el nombre de ***gránulos de Fordyce***. La submucosa de toda la cavidad oral posee los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios de mayor calibre que por ramificación formarán las redes neurovasculares subepiteliales de la lámina propia.

La ***mucosa especializada*** se asocia con la sensación del gusto y se halla restringida en la superficie dorsal de la lengua. Contiene papilas y ***corpúsculos gustativos***, que tienen la función de generar las sensaciones gustativas por estímulos químicos.

LENGUA

La ***lengua*** es un órgano muscular que se proyecta dentro de la cavidad oral desde su superficie inferior. Los ***músculos linguales*** son tanto extrínsecos (con un punto de inserción fuera de la lengua) como intrínsecos (confinados por completo dentro del órgano, sin inserción externa). El músculo estriado de la lengua está organizado en fascículos que por lo general se hallan dispuestos en tres planos más o menos perpendiculares entre sí. Esta distribución de las fibras musculares permite una enorme flexibilidad y una gran precisión en los movimientos de la lengua, que son indispensables para el habla humana, así como en la digestión local y la deglución. Esta forma de organización muscular es exclusiva de la lengua, lo que permite la fácil identificación de este tejido como músculo lingual. Entre los grupos de fibras musculares hay cantidades variables de tejido adiposo.

La superficie dorsal de la lengua está dividida anatómicamente por una depresión con forma de V, el ***surco terminal***, en dos tercios anteriores y un tercio posterior (*fig. 16.3*). El vértice de la V apunta hacia atrás y es el sitio donde se halla el ***foramen (agujero) ciego***, un resto embrionario del conducto tirogloso que en los comienzos del desarrollo intrauterino proliferó en profundidad desde el piso de la faringe para formar la glándula tiroides.

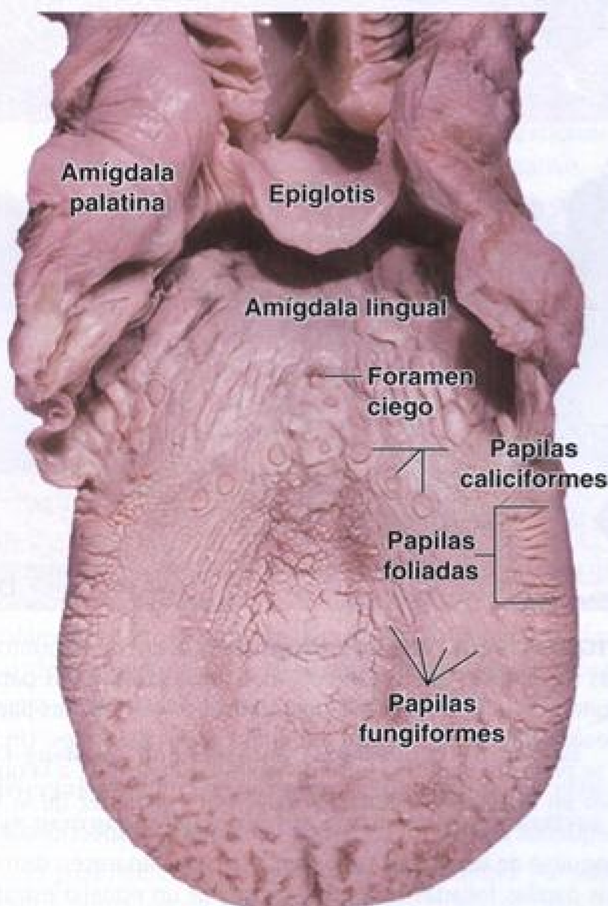


FIGURA 16.3. Lengua humana. Las papilas caliciformes están dispuestas en una configuración en V que separa los dos tercios anteriores del tercio posterior de la lengua. Las papilas fungiformes y filiformes están en la parte anterior de la superficie lingual dorsal. El contorno irregular de la superficie del tercio posterior de la lengua se debe a las amígdalas linguales. Las amígdalas palatinas están en el límite entre la cavidad oral y la faringe.

La superficie dorsal de la lengua está cubierta de papilas

Numerosas irregularidades y sobreelevaciones de la mucosa llamadas ***papilas linguales*** cubren la superficie dorsal de la lengua por delante del surco terminal. Las papilas linguales y sus corpúsculos gustativos asociados constituyen la ***mucosa especializada*** de la cavidad oral.

Se describen cuatro tipos de papilas: ***filiformes***, ***fungiformes***, ***caliciformes*** y ***foliadas***.

- Las ***papilas filiformes*** son las más pequeñas y las más abundantes en los seres humanos. Son proyecciones cónicas alargadas de tejido conjuntivo que están tapizadas por un epitelio estratificado plano muy queratinizado (*fig. 16.4a* y lámina 45, fig. 1, p 553). Este epite-

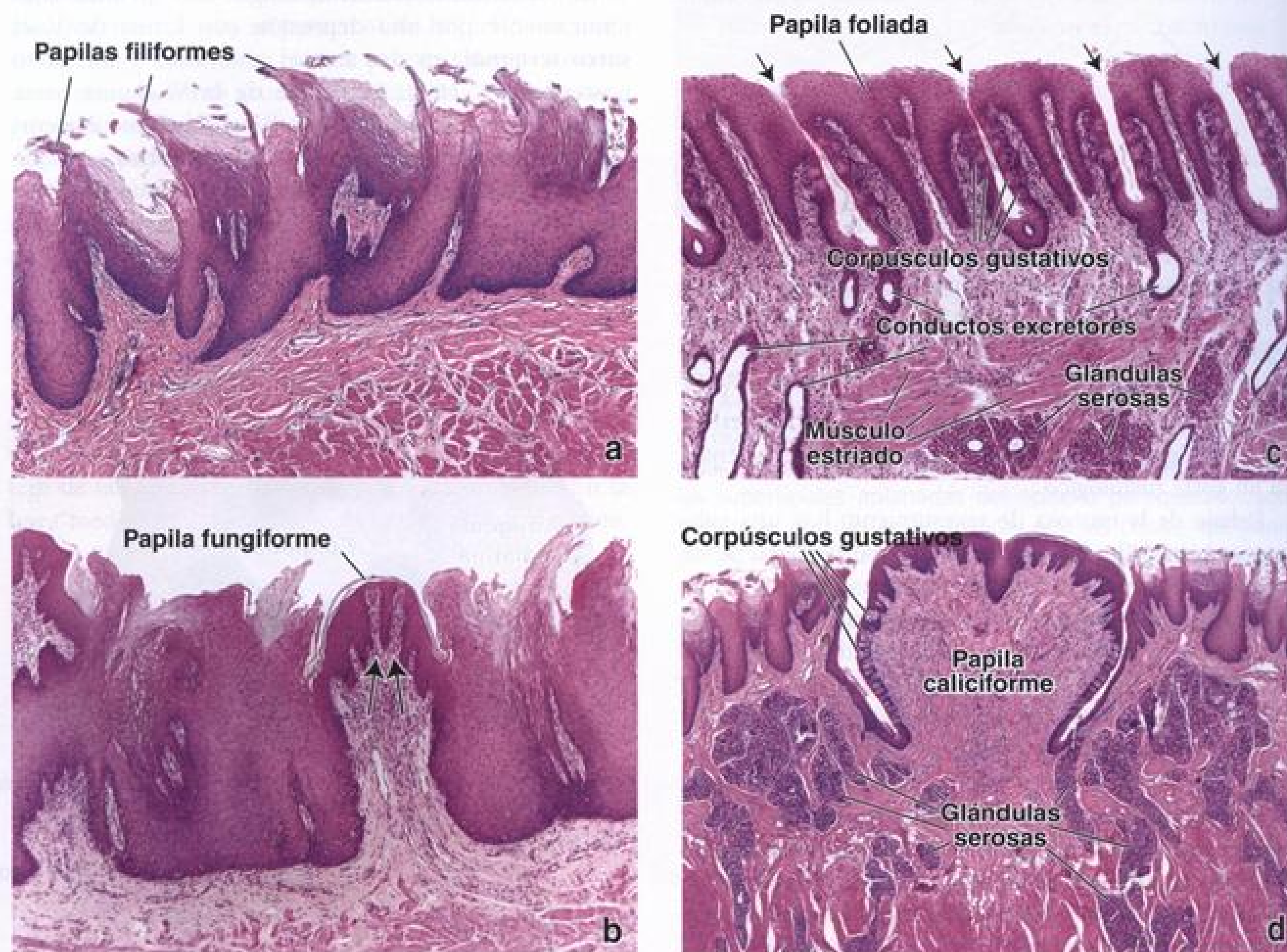


FIGURA 16.4. Papilas linguales. a. Desde el punto de vista estructural las papilas filiformes son proyecciones cónicas del epitelio que están curvadas hacia atrás. Estas papilas carecen de corpúsculos gustativos y están formadas por un epitelio estratificado plano queratinizado. 45 ×. **b.** Las papilas fungiformes son estructuras sobreelevadas y un poco redondeadas que se distribuyen entre las papilas filiformes. Un tejido conjuntivo muy vascularizado forma el centro de la papila y se proyecta contra la base del epitelio superficial, a la que empuja. A causa de la penetración profunda del tejido conjuntivo en el epitelio (*flechas*) y de la gran delgadez de la superficie queratinizada las papilas fungiformes aparecen como pequeños puntos rojos cuando la lengua se inspecciona a simple vista. 45 ×. **c.** En un corte las papilas foliadas pueden distinguirse de las papilas fungiformes porque aparecen distribuidas en hileras y separadas por hendiduras profundas (*flechas*). Las papilas foliadas están revestidas por un epitelio estratificado plano no queratinizado y poseen corpúsculos gustativos abundantes en sus superficies laterales. El epitelio superficial libre de cada papila es grueso y varias papilas secundarias de tejido conjuntivo empujan su base. El tejido conjuntivo que hay dentro de las papilas foliadas y debajo de ellas contiene glándulas serosas (glándulas de von Ebner), cuyos conductos excretores desembocan en las hendiduras interpapilares. 45 ×. **d.** Las papilas caliciformes están revestidas por un epitelio estratificado plano que puede tener un poco de queratinización. Cada una de estas papilas está rodeada por un surco profundo. En las paredes papilares laterales hay muchos corpúsculos gustativos. La superficie dorsal de la papila caliciforme es lisa. El surco profundo que rodea estas papilas y la presencia de corpúsculos gustativos en las paredes laterales y no en la superficie libre son características que las distinguen de las papilas fungiformes. El tejido conjuntivo cercano a las papilas caliciformes también contiene muchas glándulas de tipo seroso que desembocan a través de conductos excretores en el fondo de los surcos que rodean estas papilas. 25 ×.

lio no contiene corpúsculos gustativos; la función de estas papilas es sólo mecánica. Las papilas filiformes están distribuidas por toda la superficie dorsal anterior de la lengua y sus extremos libres apuntan hacia atrás. Parecen formar hileras que divergen a la derecha y a la izquierda de la línea media y que son paralelas a los dos brazos del surco terminal.

- Las ***papilas fungiformes***, como su nombre lo indica, son proyecciones con forma de hongo o seta que están situadas en la superficie dorsal de la lengua (*fig. 16.4b*). Se proyectan más arriba que las papilas filiformes (entre las cuales están dispersas) y se ven a simple vista como pequeños puntos rojos (véase fig. 16.3 y lámina 46, fig. 2, p. 555). Tienen tendencia a ser más abundantes cerca de la punta de la lengua. En el epitelio estratificado plano de la superficie dorsal de estas papilas hay ***corpúsculos gustativos***.
- Las ***papilas caliciformes*** o ***circunvaladas*** son estructuras grandes, con forma de cúpula, que se hallan en la mucosa justo por delante del surco terminal (véase fig. 16.3). La lengua humana posee entre 8 y 12 de estas papilas. Cada papila está rodeada por un surco profundo tapizado por epitelio estratificado plano que contiene corpúsculos gustativos abundantes (*fig. 16.4d*). Los conductos excretores de las ***glándulas salivales linguales*** (***glándulas de von Ebner***) vacían la secreción serosa glandular en el fondo del surco que rodea las papilas caliciformes. Se supone que esta secreción expulsa el material acumulado en el surco para que los corpúsculos gustativos puedan responder con rapidez a estímulos nuevos.
- Las ***papilas foliadas*** consisten en crestas bajas paralelas separadas por hendiduras profundas de la mucosa (véanse fig. 16.4c y lámina 46, fig. 1, p 555), que están alineadas en ángulo recto con respecto al eje longitudinal de la lengua. Aparecen en los bordes laterales de la lengua. En los ancianos las papilas foliadas pueden no ser reconocibles, mientras que en los jóvenes se descubren con facilidad en el tercio posterior del borde lateral de la lengua y contienen muchos corpúsculos gustativos en el epitelio de las paredes enfrentadas de las papilas contiguas (*fig. 16.4c*). En las hendiduras desembocan pequeñas glándulas serosas. En algunos animales, como los conejos, las papilas foliadas representan el sitio principal de congregación de los corpúsculos gustativos.

La superficie dorsal de la base de la lengua exhibe sobreelevaciones redondeadas que señalan la presencia de las amígdalas linguales en la lámina propia (véase fig. 16.3).

Los corpúsculos gustativos están presentes en las papilas fungiformes, caliciformes y foliadas

En los cortes histológicos los corpúsculos gustativos se ven como estructuras ovaladas pálidas que se extienden a través de todo el espesor del epitelio (*fig. 16.5*). El orificio pequeño en la superficie epitelial a la altura del vértice del corpúsculo recibe el nombre de ***poro gustativo***.

En los corpúsculos gustativos se encuentran tres tipos celulares principales:

- ***Células neuroepiteliales*** (***sensoriales***), que son las más numerosas del receptor del gusto. Estas células alargadas se extienden desde la lámina basal del epitelio hasta el poro gustativo, a través del cual la superficie apical adelgazada de cada célula emite microvellosidades (véase fig. 16.5). Cerca de su superficie apical están unidas a las células vecinas, sean neuroepiteliales o de sostén, a través de zonulae occludentes. A la altura de su base forman una sinapsis con la prolongación aferente de neuronas sensitivas ubicadas en los núcleos encefálicos de los nervios ***facial*** (par craneano VII), ***glosofaríngeo*** (par craneano IX) y ***neumogástrico*** o **vago** (par craneano X). El tiempo de recambio de las células neuroepiteliales es de alrededor de 10 días.
- ***Células de sostén***, que son menos abundantes. También son células alargadas que se extienden desde la lámina basal hasta el poro gustativo. Al igual que las células neuroepiteliales, estas células exhiben microvellosidades en su superficie apical y poseen zonulae occludentes pero no hacen sinapsis con prolongaciones neuronales. El tiempo de recambio de las células de sostén también es de unos 10 días.
- ***Células basales***, que son células pequeñas ubicadas en la porción basal del corpúsculo gustativo, cerca de la lámina basal. Son las células precursoras (células madre) de los otros dos tipos celulares.

Además de estar asociados con las papilas linguales los corpúsculos gustativos también aparecen en el arco palatogloso, en el paladar blando, en la superficie dorsal de la epiglotis y en la pared posterior de la faringe hasta el nivel del cartílago cricoides.

El gusto es una clase de sensibilidad en la cual diversas sustancias químicas estimulan a las células neuroepiteliales de los corpúsculos gustativos

El gusto se clasifica como una sensibilidad por estímulos químicos en la cual sustancias diversas contenidas en los alimentos o las bebidas interaccionan con los receptores gustativos ubicados en la superficie apical de las células neuroepiteliales. Estas células reaccionan ante cinco estímulos básicos: ***dulce***, ***salado***, ***amargo***, ***ácido*** y ***umami***. "Umami" (que significa *sabroso* en japonés) es el sabor de ciertos aminoácidos (p. ej., glutamato, aspartato y compuestos relacionados) y es común a los espárragos, los (ji)tomates, el queso y la

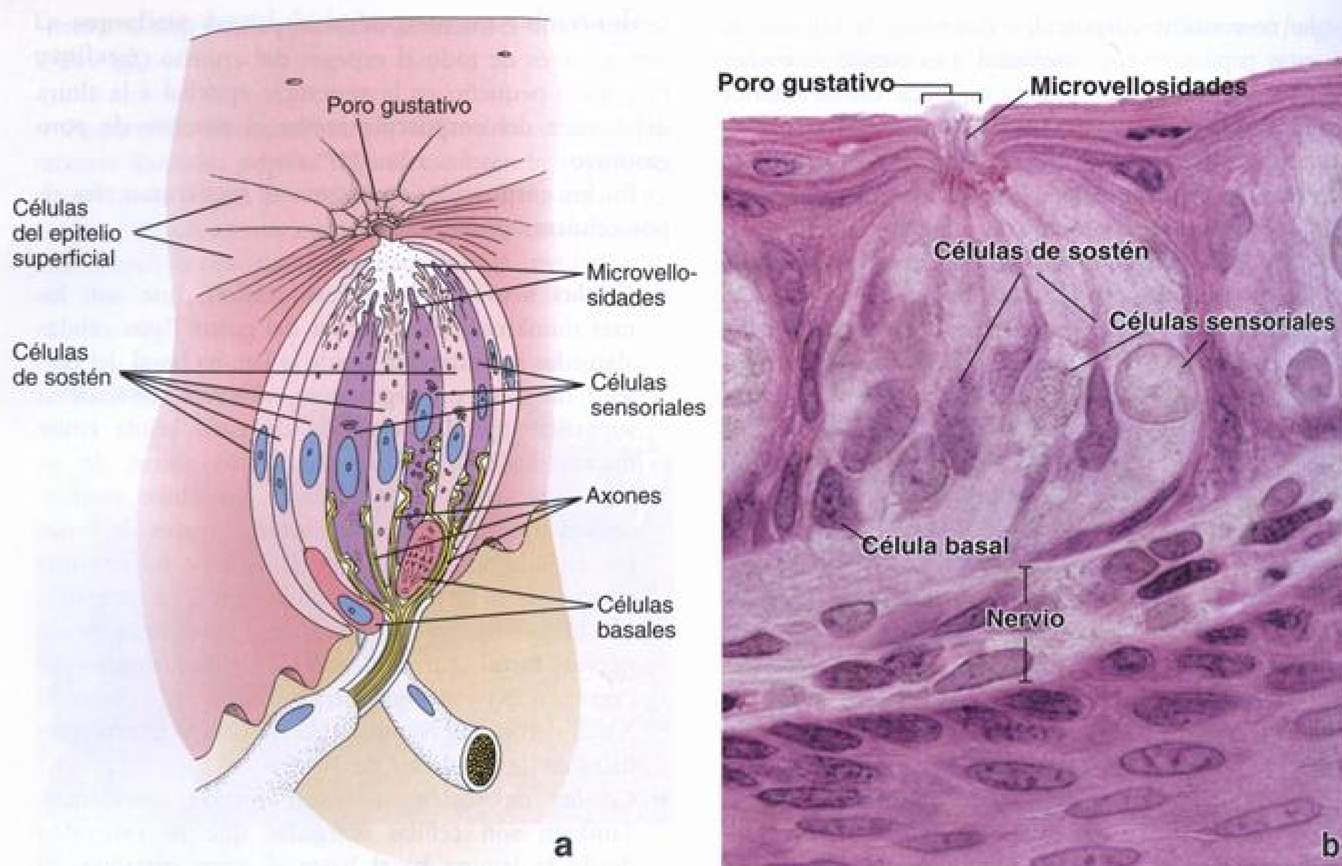


FIGURA 16.5. Diagrama y microfotografía de un corpúsculo gustativo. a. En este diagrama de un corpúsculo gustativo se ilustran las células neuroepiteliales (sensoriales), las células de sostén y las células basales. Una de las células basales está en proceso de mitosis. Hay fibras nerviosas, que establecen contactos sinápticos con las células neuroepiteliales. (Basada en Warwick R, Williams PL, eds. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973.) **b.** Esta microfotografía de gran aumento muestra la organización de las células dentro del corpúsculo gustativo. Las células sensoriales y de sostén se extienden a través de todo el espesor del corpúsculo. La superficie apical de estas células posee microvellosidades. Las células basales están ubicadas en el fondo del receptor del gusto. Obsérvese que en el vértice del corpúsculo hay un orificio pequeño denominado poro gustativo. 640 ×.

carne. El aminoácido L-glutamato es el responsable principal del sabor umami y el gen codificador del receptor de glutamato (mGluR4) se ha identificado y clonado. El glutamato monosódico, añadido a muchos alimentos para aumentar su sabor (y el ingrediente principal de la salsa de soja), estimula los receptores umami.

La estimulación de los receptores gustativos inicia una cascada de reacciones dentro de las células neuroepiteliales que incluyen la activación de proteínas G acopladas con receptores, lo que conduce al aumento de la actividad de las enzimas intracelulares que generan una respuesta de segundo mensajero. Los segundos mensajeros, a su vez, activan canales iónicos de membrana que aumentan la concentración intracelular del Ca^{2+}, sea por entrada en la célula de Ca^{2+} extracelular o por su liberación desde los depósitos intracelulares. Las concentraciones elevadas de Ca^{2+} estimulan la liberación de moléculas neurotransmisoras que generan impulsos nerviosos a lo largo del nervio sensitivo postsináptico.

Algunos hallazgos recientes indican que sensaciones gustativas diferentes son generadas por moléculas distintas de segundos mensajeros. Por ejemplo, un aumento de la concentración del inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) estimula la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares y tiene a su cargo la transducción del sabor amargo. En cambio, la transducción del sabor dulce se acompaña de un aumento de la concentración del cAMP que causa la despolarización de la membrana celular mediante el cierre de los canales de K^+.

Algunas regiones de la lengua responden más a ciertos sabores que otras

En general los corpúsculos gustativos de la punta de la lengua detectan estímulos dulces, los que están ubicados justo a los lados y hacia atrás de la punta detec-

Recuadro 16.1 Correlación clínica: el fundamento genético del gusto

El sentido general del gusto y la capacidad de percibir sabores específicos están determinados genéticamente. Los estudios realizados en poblaciones grandes han permitido comprobar que la variación del sentido del gusto es bastante frecuente. Alrededor del 25% de la población (que consiste en las personas conocidas como "hipergéusicas") posee más papilas linguales que la cantidad normal y una gran densidad de corpúsculos gustativos. Los sujetos poco comunes dentro de este grupo, como los catadores de vino, coñac, café o té, discriminan asombrosamente los sabores y tienen una memoria gustativa prodigiosa. Estas personas se caracterizan por su sensibilidad extrema a la sustancia química feniltiocarbamida (PTC) y su derivado, el 6-*N*-propiltiouracilo (PROP); típicamente perciben un sabor muy amargo cuando se coloca una gota de una solución de PTC/PROP en la punta de su lengua. En el otro extremo del espectro (alrededor del 25% de la población) están las personas conocidas como "hipogéusicas", que tienen menos papilas linguales que la cantidad normal y muy poca densidad de corpúsculos gustativos. Cuando se los somete a la prueba con la solución de PTC/PROP estos sujetos no detectan su sabor amargo.

Muchos trastornos clínicos pueden afectar la percepción del gusto. Estos trastornos comprenden lesiones de los nervios que transmiten la sensibilidad gustativa hacia el sistema nervioso central, inflamaciones de la cavidad oral, trastornos de la mucosa (como la inflamación de la mucosa lingual inducida por radiación), deficiencias nutricionales, enfermedades endocrinas (como la diabetes mellitus, el hipogonadismo y el seudohipoparatiroidismo) y fluctuaciones hormonales durante la menstruación y el embarazo. Algunos trastornos genéticos infrecuentes también afectan la sensibilidad gustativa. La disautonomía familiar de tipo I (síndrome de Riley-Day) causa hipogeusia (disminución de la capacidad de percibir sensaciones gustativas) grave debida a la carencia de papilas fungiformes y de corpúsculos gustativos en el desarrollo embrionario. Esta neuropatía sensitiva y autónoma es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen *DYS* (también conocido como gen *IKBKAP*) ubicado en el cromosoma 9. Además de hipoageusia, estas personas tienen otros signos y síntomas relacionados con defectos embrionarios en los sistemas nerviosos periférico y autónomo, a saber, disminución de la producción de lágrimas, defectos de la termorregulación, hipotensión ortostática, sudoración excesiva, pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura y ausencia de reflejos. Para confirmar el diagnóstico de disautonomía familiar se ha desarrollado recientemente una prueba que detecta la mutación causal en el gen *DYS*.

tan los estímulos salados y los que están un poco más atrás y hacia los lados detectan los estímulos ácidos. Los corpúsculos gustativos de las papilas caliciformes detectan los estímulos amargos y umami. Sin embargo, los estudios con estimulación térmica de la lengua han demostrado que los mapas gustativos clásicos como el que se acaba de describir constituyen una simplificación exagerada de la distribución de los receptores del gusto. En toda la lengua hay sensibilidad a todas las calidades de sabores, pero algunas regiones efectivamente responden más a ciertos sabores que otras.

Las amígdalas linguales son acumulaciones de tejido linfático que están ubicadas en la base de la lengua

Las ***amígdalas linguales*** están situadas en la lámina propia de la raíz o base de la lengua, que se halla detrás del surco terminal (véase fig. 16.3). Estas amígdalas que contienen tejido linfático difuso y nódulos linfáticos con centros germinativos, se comentan con más detalle en el capítulo 14, Sistema linfático.

Las amígdalas linguales suelen estar asociadas con invaginaciones epiteliales conocidas como criptas. Sin embargo, la estructura del epitelio puede ser difícil de distinguir a causa de la gran cantidad de linfocitos que normalmente lo invaden. Entre los nódulos el epitelio lingual tiene las características del epitelio de la mucosa de revestimiento. Dentro de estas amígdalas a veces aparecen glándulas salivales linguales mucosas que pueden extenderse hacia el interior del tejido muscular de la base de la lengua.

La inervación compleja de la lengua está dada por nervios (pares) craneanos y por el sistema nervioso autónomo

- La sensibilidad general de los dos tercios anteriores de la lengua (por delante del surco terminal) es transmitida por la ***rama mandibular del nervio trigémino*** (par cranenano V). La sensibilidad general del tercio posterior es transmitida por el ***nervio glosofaríngeo*** (par craneano IX) y el ***nervio vago*** (par craneano X).
- La sensibilidad gustativa es transmitida por la ***cuerda del tímpano***, una rama del nervio facial (par craneano VII), por delante del surco terminal y por los nervios glosofaríngeo (par craneano IX) y vago (par craneano X) por detrás de este surco.
- La inervación motora para los músculos de la lengua está dada por el ***nervio hipogloso*** (par craneano XII).
- La inervación vascular y glandular de la lengua está a cargo de ***nervios simpáticos*** y ***parasimpáticos***. En la lengua con frecuencia se ven células ganglionares. Estas células son neuronas posganglionares parasimpáticas que inervan las glándulas salivales accesorias linguales. Los somas de las neuronas posganglionares simpáticas se hallan en el ganglio cervical superior.

DIENTES Y SUS TEJIDOS DE SOSTÉN

Como componentes de la cavidad oral los dientes tienen gran importancia y son indispensables para el comienzo del proceso digestivo. Los dientes están incluidos y fijados en los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula. En los niños hay un total de 20 ***dientes deciduos*** (o ***primarios*** o ***de leche***) distribuidos de la manera siguiente en cada hemiarcada dentaria:

- Un ***incisivo medial*** (***central***), el primer diente que sufre erupción (en general en la mandíbula) más o menos a los 6 meses de edad (en algunos lactantes el primer diente puede no emerger hasta los 12 o 13 meses).
- Un ***incisivo lateral***, que hace erupción alrededor de los 8 meses.
- Un ***canino***, cuya erupción no ocurre hasta alrededor de los 15 meses.
- Dos ***molares***, el primero de los cuales hace erupción entre los 10 y los 19 meses; el segundo aparece entre los 20 y los 31 meses.

En un período de varios años, que suele comenzar más o menos a los 6 años y terminar alrededor de los 12 o 13, los dientes deciduos son reemplazados gradualmente por 32 ***dientes permanentes*** (***secundarios***) que se distribuyen de la manera siguiente en cada hemiarcada dentaria:

- Un ***incisivo medial*** (***central***), que sufre erupción a los 7 u 8 años.
- Un ***incisivo lateral***, que emerge entre los 8 y los 9 años.
- Un ***canino***, cuya erupción ocurre entre los 10 y los 12 años.
- Dos ***premolares***, que también emergen entre los 10 y los 12 años.

Recuadro 16.2 Correlación clínica: clasificación de las denticiones permanente (secundaria) y decidua (primaria)

En la actualidad se utilizan tres sistemas para clasificar los dientes permanentes y deciduos (*fig. 16.6*):

- ***Sistema de Palmer***, que antes era la notación más usada en todo el mundo. En este sistema se usan letras mayúsculas para los dientes deciduos y números arábigos para los dientes permanentes y cada cuadrante se designa con líneas verticales y horizontales que forman un ángulo: ⌟ para el superior derecho (UR), ⌞ para el superior izquierdo (UL), ¬ para el inferior derecho (LR) y ⌜ para el inferior izquierdo (LL). Por ejemplo, los caninos permanentes reciben el número 3 en cada cuadrante y el cuadrante se designa con su marca en ángulo correspondiente.
- ***Sistema internacional***, que utiliza dos números arábigos para designar el diente individual. En este sistema el primer dígito indica la ubicación del diente en un cuadrante específico. Los cuadrantes de la dentición permanente se designan con los números 1 (superior derecho), 2 (superior izquierdo), 3 (inferior izquierdo) y 4 (inferior derecho); los de la dentición decidua son el 5 (superior derecho), el 6 (superior izquierdo), el 7 (inferior izquierdo) y el 8 (inferior derecho). El segundo dígito indica el diente individual que se numera comenzando desde la línea media. Por ejemplo, en este sistema los caninos permanentes reciben los números 13, 23, 33 y 43 y los caninos deciduos se designan con los números 53, 63, 73 y 83.
- ***Sistema norteamericano*** (***universal***), que es la notación más usada en Norteamérica. En este sistema la dentición permanente se designa con números arábigos y la decidua con letras latinas mayúsculas. Para la dentición permanente la numeración comienza en el cuadrante superior derecho, donde el tercer molar recibe el número 1. La numeración sigue en forma consecutiva en toda la arcada dentaria maxilar hasta el tercer molar izquierdo, al que se le asigna el número 16. El diente número 17 es el tercer molar del cuadrante inferior izquierdo, que es el opuesto al diente número 16 en la arcada dentaria mandibular. La numeración sigue en la mandíbula y termina con el diente número 32, que es el tercer molar inferior derecho. *En este sistema la suma de los números de dientes opuestos da 33*. Para la dentición decidua se sigue el mismo modelo pero se usan las letras del alfabeto desde la A hasta la T para designar los dientes individuales. Por lo tanto, en este sistema los caninos permanentes se designan con los números 6, 11, 22 y 27, mientras que a los caninos deciduos se les asignan las letras C, H, M y R.

Obsérvese también que en la figura 16.6 las líneas rojas destacan la relación entre las denticiones decidua y permanente. La inspección del cuadro permite comprobar que los molares deciduos son reemplazados por premolares permanentes después de la exfoliación y que los molares permanentes no tienen precursores deciduos.

Cuadrante superior derecho (UR) — Cuadrante superior izquierdo (UL)

Dentición primaria (decidua) — Arcada dentaria maxilar

Segundo molar	Primer molar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer molar	Segundo molar
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
E⌋	D⌋	C⌋	B⌋	A⌋	⌊A	⌊B	⌊C	⌊D	⌊E

Dentición secundaria (permanente)

Tercer molar	Segundo molar	Primer molar	Segundo premolar	Primer premolar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer premolar	Segundo premolar	Primer molar	Segundo molar	Tercer molar
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
8⌋	7⌋	6⌋	5⌋	4⌋	3⌋	2⌋	1⌋	⌊1	⌊2	⌊3	⌊4	⌊5	⌊6	⌊7	⌊8
8⌉	7⌉	6⌉	5⌉	4⌉	3⌉	2⌉	1⌉	⌈1	⌈2	⌈3	⌈4	⌈5	⌈6	⌈7	⌈8
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17
Tercer molar	Segundo molar	Primer molar	Segundo premolar	Primer premolar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer premolar	Segundo premolar	Primer molar	Segundo molar	Tercer molar

Dentición primaria (decidua) — Arcada dentaria mandibular

E⌉	D⌉	C⌉	B⌉	A⌉	⌈A	⌈B	⌈C	⌈D	⌈E
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
T	S	R	Q	P	O	N	M	L	K
Segundo molar	Primer molar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer molar	Segundo molar

Cuadrante inferior derecho (LR) — Cuadrante inferior izquierdo (LL)

Sistema de Palmer (amarillo); Sistema internacional (rojo); Sistema norteamericano (azul)

FIGURA 16.6. Clasificación de los dientes deciduos y permanentes. Los sistemas que se utilizan para la clasificación de los dientes son tres. En el *panel central* del diagrama se ilustran los dientes permanentes mientras que en los *paneles superior e inferior* se muestran los dientes deciduos. La dentadura se divide en cuatro cuadrantes: superior izquierdo (UL), superior derecho (UR), inferior izquierdo (LL) e inferior derecho (LR). Cada cuadrante contiene 8 dientes permanentes o 5 dientes deciduos. En el sistema norteamericano (universal) (*en azul*) los dientes permanentes se designan con números arábigos. La numeración comienza con la muela del juicio (tercer molar) en el cuadrante superior izquierdo que recibe el número 1 y continúa sucesivamente con todos los dientes del maxilar hasta el diente número 16, que es el tercer molar superior izquierdo. La numeración sigue en la mandíbula, donde comienza con el tercer molar izquierdo que recibe el número 17 y termina con el tercer molar derecho designado con el número 32. En el sistema norteamericano a cada diente deciduo se le asigna una letra mayúscula del alfabeto latino. El patrón es el mismo que el usado con los dientes permanentes, de modo que la designación comienza con el segundo molar superior derecho y termina con el segundo molar inferior derecho. En el sistema internacional (*en rojo*), también conocido como "sistema de dos dígitos", cada diente se designa con dos números. El primero indica el cuadrante de la dentadura, que recibe un número de 1 a 4 o de 5 a 8 asignado en el sentido de las agujas del reloj y se comienza desde el cuadrante superior derecho para los dientes permanentes o deciduos, respectivamente. El segundo número especifica los dientes individuales en cada cuadrante y se comienza desde la línea media, donde los incisivos mediales se designan con el número 1 y los terceros molares reciben el número 8. En el sistema de Palmer (*en amarillo*) la dentadura se divide en cuatro cuadrantes con una marca en ángulo recto. La línea vertical de la marca divide la dentadura en un lado derecho y un lado izquierdo y se comienza desde la línea media. La línea horizontal de la marca divide la dentadura en las partes superior e inferior para designar los dientes en los maxilares y en la mandíbula. En el sistema de Palmer los dientes permanentes se designan con números arábigos y se comienza desde la línea media. A los dientes deciduos se les asignan letras mayúsculas del alfabeto latino y también se comienza desde la línea media. Para designar un diente particular con el sistema de Palmer se necesitan dos líneas (vertical y horizontal) y el número correcto o la letra correcta. (El diseño del cuadro es gentileza del Dr. Wade T. Schultz.)

- Tres *molares*, que siguen un cronograma de erupción disímil. El primer molar suele aparecer a los 6 años, el segundo molar emerge en los comienzos de la adolescencia y el tercero (*muela del juicio*) recién lo hace al final de la adolescencia o ya pasados los 20 años.

Los incisivos, los caninos y los premolares tienen una raíz única, no dividida, excepto por el primer premolar de los maxilares, que posee una raíz doble. Los molares tienen una raíz doble (mandíbula) o triple (maxilares) y, en raras ocasiones, cuádruple. A pesar de esto, todos los dientes poseen la misma estructura básica.

Los dientes están compuestos por varias capas de tejidos especializados

Los dientes están formados por tres tejidos especializados:

- *Esmalte*, una capa delgada, dura y traslúcida de tejido mineralizado acelular que cubre la corona del diente.
- *Dentina*, el tejido dentario más abundante; la dentina está situada debajo del esmalte en la corona y debajo del cemento en la raíz. Su estructura singular formada por túbulos y su composición bioquímica sustentan el esmalte (más rígido) y el cemento que cubren la superficie del diente.
- *Cemento*, una capa delgada y de color amarillo pálido de tejido calcificado semejante al hueso que cubre la dentina de la raíz del diente. El cemento es más blando y más permeable que la dentina y se elimina con facilidad por abrasión cuando la superficie de la raíz queda expuesta al ambiente de la cavidad oral.

Esmalte

El esmalte es la sustancia más dura de todo el organismo; del 96 al 98% de su masa es hidroxiapatita cálcica

El *esmalte* es un tejido mineralizado acelular que cubre la corona del diente y que una vez formado ya no se puede reemplazar. Se trata de un tejido singular porque a diferencia del hueso, que se forma a partir de un tejido conjuntivo, consiste en un *material mineralizado* que deriva de un epitelio. El esmalte está más mineralizado y es más duro que cualquier otro tejido mineralizado del organismo; consiste en un 96 - 98% de hidroxiapatita cálcica. La parte del esmalte expuesta y visible fuera de la encía corresponde a la *corona clínica* del diente mientras que la *corona anatómica* es toda la parte del diente, cubierta por esmalte (una pequeña porción de esta parte se halla oculta bajo la línea gingival). El espesor del esmalte varía en diferentes partes de la corona y puede alcanzar un máximo de 2,5 mm en las *cúspides* (superficies de corte y trituración) de algunos dientes. La capa de esmalte termina en el *cuello* o *región cervical* del diente, a la altura del *límite entre cemento y esmalte* (*fig. 16.7*); así, la *raíz* dentaria está cubierta por el *cemento*, un material similar al hueso.

El esmalte está compuesto por prismas de esmalte que atraviesan todo el espesor de la capa del esmalte

Los cristales de hidroxiapatita cálcica carbonatada no estequiométrica que componen el esmalte se organizan en forma de *bastoncillos* o *prismas* que miden 4 μm de ancho por 8 μm de largo. Cada prisma se extiende a través de todo el espesor del esmalte desde la unión o conexión amelodentinaria hasta la superficie libre del diente. Cuando se los examina en un corte transversal con gran aumento se los ve con la forma de un ojo de cerradura (*fig. 16.8*); la parte dilatada o cabeza se orienta hacia la superficie y la cola lo hace hacia la profundidad en dirección de la raíz del diente. Los cristales de hidroxiapatita tienen una orientación principalmente paralela al eje mayor (longitudinal) de los prismas en la región de la cabeza mientras que en la cola su orientación es más oblicua (*figs. 16.8* y *16.9*). Los espacios limitados que hay entre los prismas también están ocupados por cristales. Las estriaciones visibles en los prismas del esmalte (líneas de contorno o estrías de Retzius) serían indicios del crecimiento rítmico del esmalte durante el desarrollo dentario. En el esmalte de los dientes deciduos se ve una línea de hipomineralización más ancha. Esta línea, llamada línea neonatal, es producto de los cambios nutricionales que ocurren entre la vida prenatal y la vida posnatal.

Aunque el esmalte de un diente que ha hecho erupción carece de células y prolongaciones celulares, esto no significa que sea un tejido estático. Sobre el esmalte actúan sustancias de la saliva, la secreción de las glándulas salivales, que son indispensables para su mantenimiento. Las sustancias que hay en la saliva y que ejercen algún efecto sobre los dientes comprenden enzimas digestivas, anticuerpos secretados y una gran variedad de componentes inorgánicos (minerales).

El esmalte maduro contiene muy poco material orgánico. A pesar de su dureza, el esmalte puede descalcificarse por la acción de las bacterias productoras de ácido que actúan sobre los alimentos atrapados sobre la superficie adamantina. Este es el fundamento de la iniciación de las *caries dentales*. El flúor añadido al complejo de hidroxiapatita torna el esmalte más resistente a la desmineralización por ácido. El uso muy difundido del flúor en el agua potable, los dentífricos, los suplementos vitamínicos pediátricos y los enjuagues bucales reduce en forma significativa la incidencia de caries dentales.

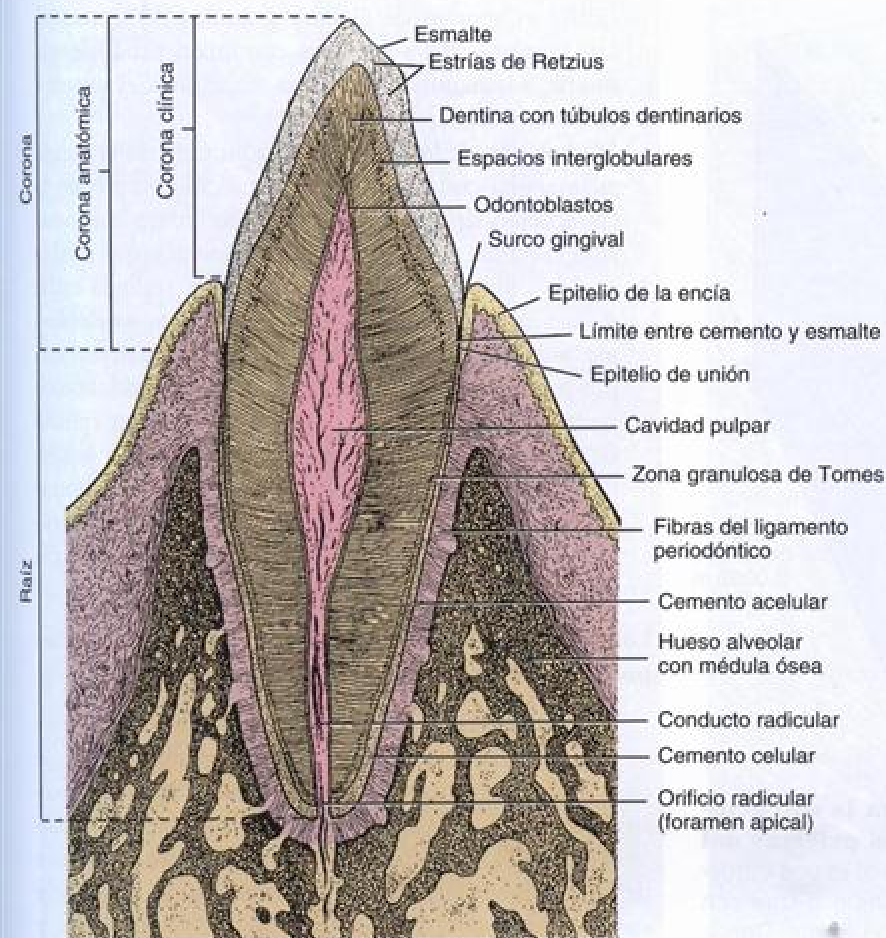


FIGURA 16.7. Diagrama de un corte de un diente incisivo y de las estructuras óseas y mucosas circundantes. Los tres componentes mineralizados del diente son la dentina, el esmalte y el cemento. El núcleo blando central del diente es la pulpa. El ligamento periodóntico (membrana periodóntica) contiene haces de fibras colágenas que fijan el diente al hueso alveolar que lo rodea. La corona clínica del diente es la porción que no está oculta por otros tejidos y por ende se puede ver dentro de la boca. La corona anatómica es toda la parte del diente que está cubierta por esmalte. (Modificada de Copenhaver WM, ed. Bailey's Textbook of Histology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964.)

El esmalte es producido por los ameloblastos del órgano del esmalte y la dentina por los odontoblastos del mesénquima contiguo

El ***órgano del esmalte*** es una formación epitelial que deriva de células ectodérmicas de la cavidad oral embrionaria. El comienzo del desarrollo dentario se caracteriza por la proliferación del epitelio oral para formar una banda de tejido muy celular con una configuración en herradura, la llamada lámina dentaria, en el mesénquima contiguo donde aparecerán los maxilares y la mandíbula. En el sitio de cada futuro diente hay una proliferación adicional de células originada en la lámina dentaria que produce un brote celular redondeado, uno para cada diente, que se proyecta dentro del tejido mesenquimático subyacente. Esta proliferación celular epitelial dentro del mesénquima, que corresponde a la denominada ***etapa de yema*** o ***de brote,*** representa el órgano del esmalte inicial (*fig. 16.10a*). Gradualmente la masa celular redondeada aumenta de tamaño y adquiere una concavidad en el lado opuesto al de su origen en la lámina dentaria. Ahora se dice que el órgano del esmalte está en la ***etapa de casquete*** o ***de caperuza*** (*fig. 16.10b*). Su crecimiento y su desarrollo ulteriores lo llevan a la ***etapa de campana*** (fig. 16.10, c y d). En esta etapa el órgano del esmalte posee cuatro capas celulares identificables:

- ***Epitelio externo del esmalte***, compuesto por una capa celular que forma la superficie convexa.
- ***Epitelio interno del esmalte***, compuesto por una capa celular que forma la superficie cóncava.
- ***Estrato intermedio***, una capa celular que aparece por dentro del epitelio interno del esmalte.
- ***Retículo estrellado***, compuesto por células que tienen aspecto estrellado y ocupan la porción interna del órgano del esmalte.

Los ***preodontoblastos***, derivados de la cresta neural, alineados dentro de la "campana" en contigüidad con las células del epitelio interno del esmalte adoptan una configuración cilíndrica y un aspecto de tipo epitelial. Se convertirán en los ***odontoblastos*** que forman la dentina del diente. Las células del epitelio interno del esmalte se convertirán en los ***ameloblastos***. Tendrán a su cargo, junto con las células del estrato intermedio, la producción del esmalte. La lámina dentaria se degenera en las etapas iniciales, justo antes de la dentinogénesis y la amelogénesis, lo que separa el primordio del diente en desarrollo de su sitio de origen.

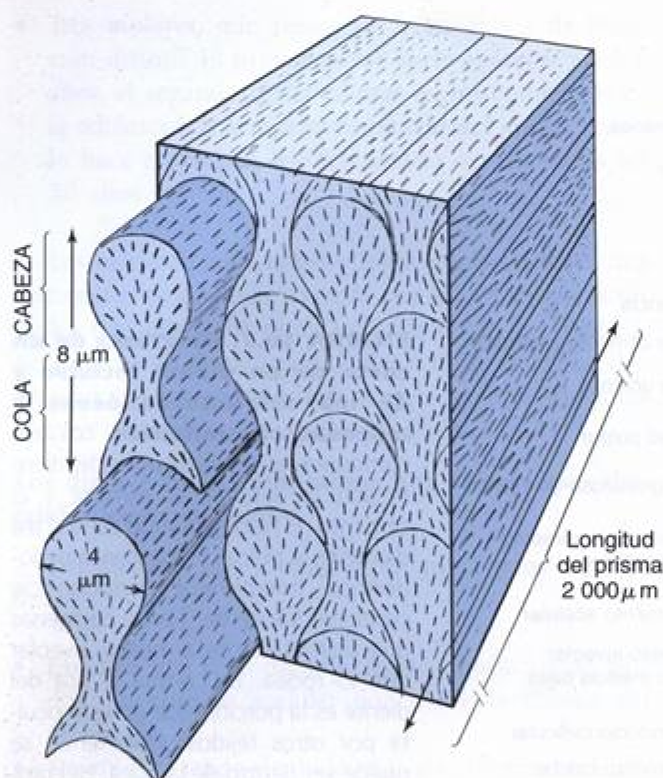


FIGURA 16.8. Diagrama que ilustra la estructura y la organización básicas de los prismas del esmalte. El prisma o bastoncillo del esmalte es una estructura delgada que se extiende desde la unión o conexión amelodentinaria hasta la superficie libre del diente. Donde el esmalte es más grueso que en ningún otro sitio, o sea en el vértice de la corona, los prismas son los más largos que hay y miden hasta 2 000 μm de longitud. En el corte transversal los prismas tienen la forma del ojo de una cerradura. La parte dilatada, que recibe el nombre de cabeza, tiene una orientación hacia arriba, mientras que la porción angosta, llamada cola, está orientada hacia abajo. Dentro de la cabeza la mayoría de los cristales de hidroxiapatita tienen una disposición paralela al eje longitudinal del prisma. En la cola los cristales se orientan en forma más oblicua.

El esmalte dentario se forma por un proceso de biomineralización mediado por matriz que recibe el nombre de ***amelogénesis***. Las etapas principales de la amelogénesis son:

- ***Producción de la matriz*** o ***etapa secretora***. En la formación de los tejidos mineralizados del diente la dentina se produce primero. Luego se deposita matriz adamantina (matriz del esmalte) mineralizada en forma parcial (*fig. 16.11*) directamente sobre la superficie de la dentina aparecida antes. Las células que producen esta matriz orgánica de mineralización parcial se llaman ***ameloblastos secretores***. Al igual que los osteoblastos en el tejido óseo, estas células sintetizan una matriz orgánica proteinácea con la participación del retículo endoplasmático rugoso (RER), el aparato de Golgi y gránulos de secreción. Los ameloblastos secretores continúan produciendo matriz adamantina hasta que se alcanza el espesor definitivo del futuro esmalte.
- ***Maduración de la matriz***. La maduración de la matriz adamantina con mineralización parcial comprende la eliminación del material orgánico así como la aportación continua de calcio y fosfato al esmalte que madura. Las células que intervienen en esta segunda etapa de la formación del esmalte se denominan ***ameloblastos madurativos***. Los ameloblastos madurativos son producto de la diferenciación de los ameloblastos secretores y su función primaria es la de un epitelio de transporte, es decir que regulan la entrada y la salida de sustancias del esmalte en proceso de maduración. Los ameloblastos madurativos sufren modificaciones cíclicas en su morfología que concuerdan con la entrada cíclica de calcio en el esmalte.

Los ameloblastos secretores son células cilíndricas polarizadas que producen el esmalte

Los ameloblastos secretores están en contacto directo con el esmalte en desarrollo. En el polo apical de cada ameloblasto hay una prolongación, llamada ***proceso de Tomes***, que está rodeada por la matriz del esmalte (*fig. 16.12*). Un cúmulo de mitocondrias en la base de la célula es la causa de la eosinofilia de esta región en los cortes de parafina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) (*fig. 16.13*). Junto a las mitocondrias está el núcleo; en la columna citoplasmática principal están el RER, el aparato de Golgi, los gránulos de secreción y otros componentes celulares. Hay complejos de unión tanto en el extremo celular apical como en el basal. Estos complejos mantienen la integridad y la orientación de los ameloblastos conforme se alejan de la conexión amelodentinaria. Los filamentos de actina fijados a estos complejos de unión participan en el desplazamiento del ameloblasto secretor por el esmalte en desarrollo. El prisma formado por el ameloblasto le sigue detrás. Así, en el esmalte maduro, la dirección de los prismas es un registro de la trayectoria seguida antes por los ameloblastos secretores.

La superficie basal de los ameloblastos secretores es contigua a una capa de células del órgano del esmalte que recibe el nombre de ***estrato intermedio*** (véase fig. 16.10, b, c y g). La membrana plasmática de estas células, en especial a la altura de la base de los ameloblastos, contiene fosfatasa alcalina, que es una enzima activa en la calcificación. Las células del retículo estrellado son externas con respecto al estrato intermedio y están separadas de los vasos sanguíneos contiguos por una lámina basal.

Los ameloblastos madurativos transportan las sustancias necesarias para la maduración del esmalte

La característica histológica que señala los ciclos de



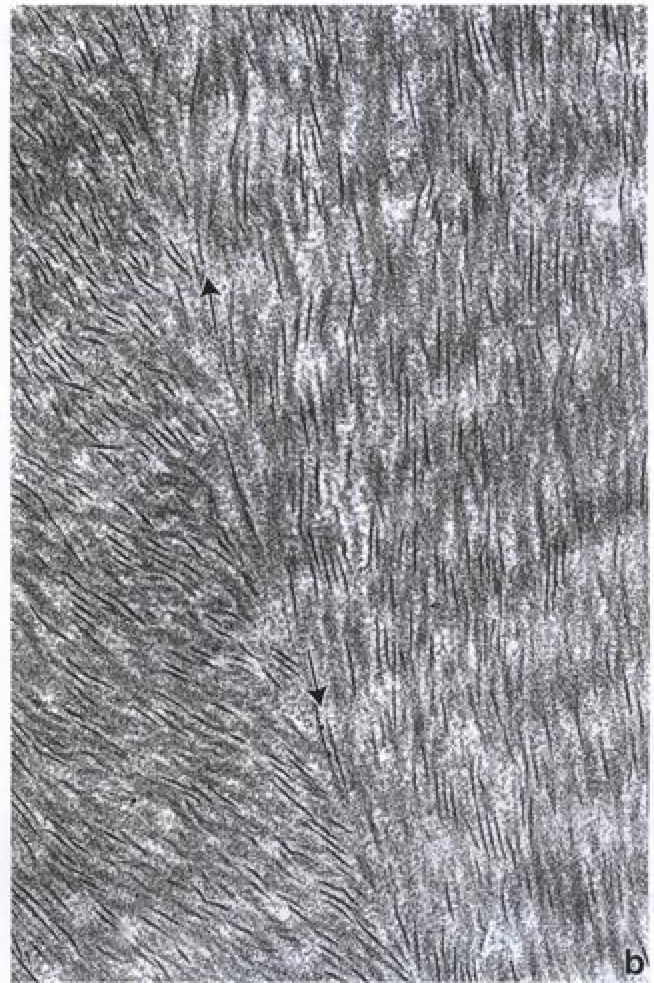


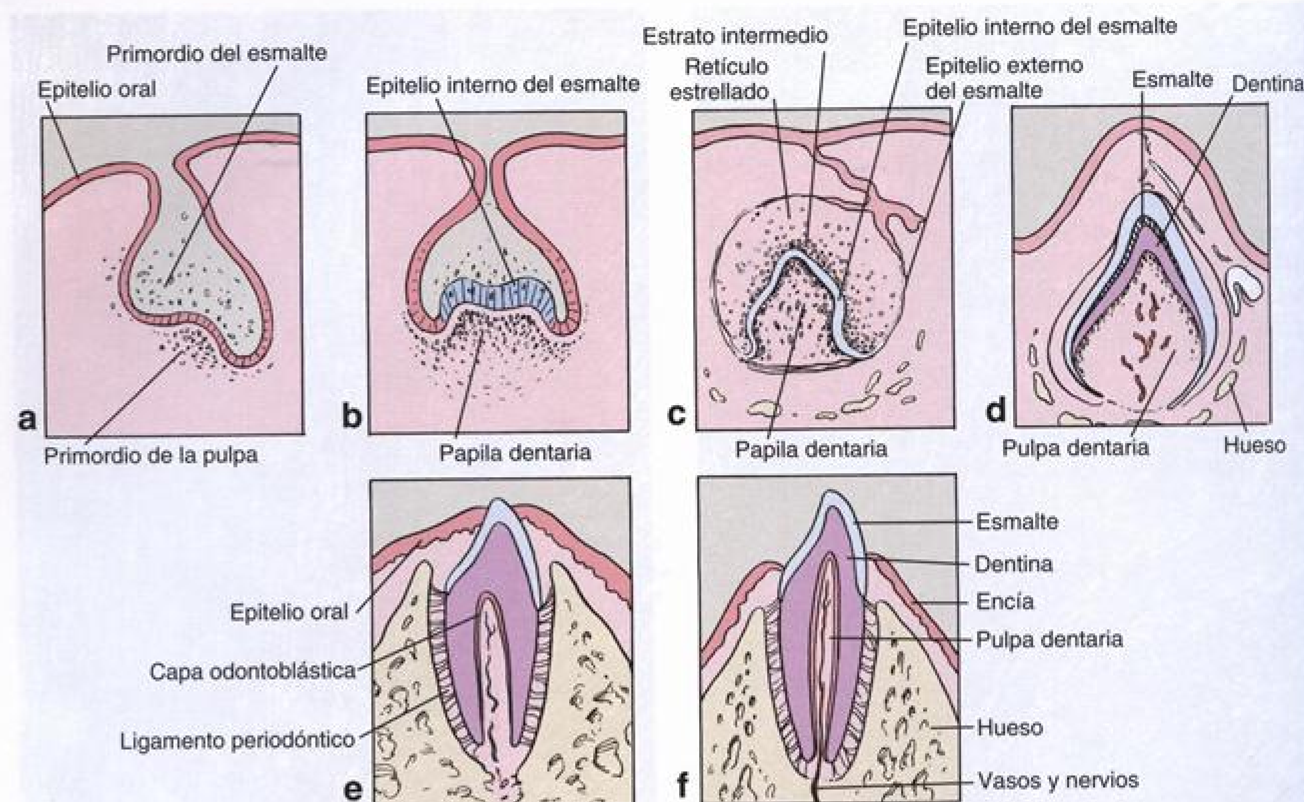
FIGURA 16.9. Estructura del esmalte joven. a. En esta microfotografía electrónica se ven los prismas del esmalte en corte oblicuo. Las *flechas* señalan los límites entre prismas contiguos. 14 700 ×. **b.** Aquí se ven con más aumento partes de dos prismas contiguos. Las *flechas* marcan el límite entre los dos prismas. Las siluetas oscuras que parecen agujas son cristales de hidroxiapatita jóvenes; la sustancia que hay entre los cristales es la matriz orgánica del esmalte en desarrollo. Conforme el esmalte madura, los cristales de hidroxiapatita crecen y se elimina la mayor parte de la matriz orgánica. 60 000 ×.

los ameloblastos madurativos es su borde estriado o festoneado (*fig. 16.14*). Los ameloblastos madurativos con borde estriado ocupan alrededor del 70% de un ciclo específico y los que tienen la superficie lisa están en más o menos el 30% de un ciclo específico. Durante la maduración del esmalte no hay estrato intermedio; contiguas a los ameloblastos madurativos están las ***células papilares*** estrelladas.

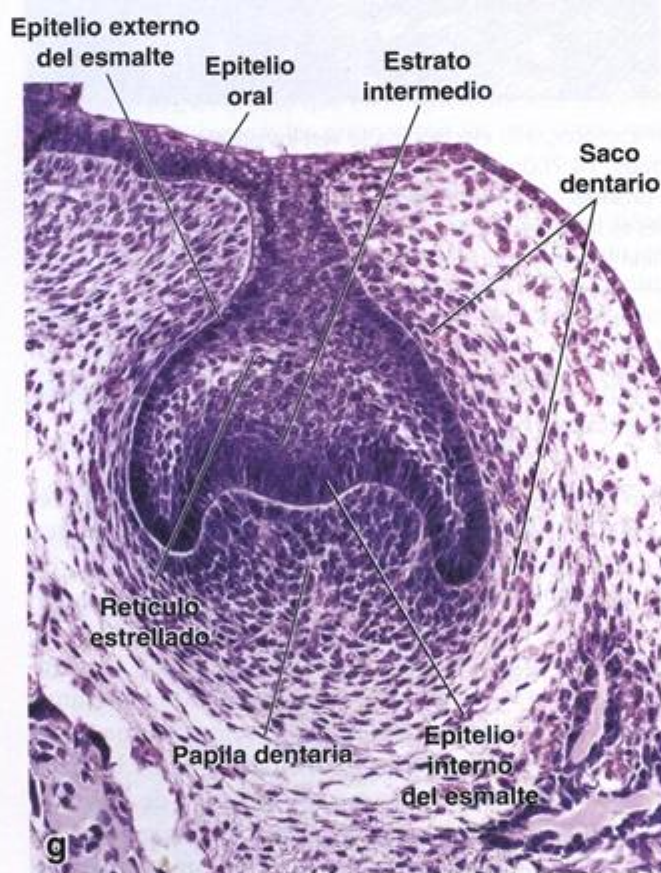
Los ameloblastos madurativos y las células papilares contiguas se caracterizan por la presencia de mitocondrias abundantes. Esto indica una actividad celular que requiere gran cantidad de energía y es un reflejo de la función de los ameloblastos madurativos y de las células papilares contiguas como epitelio de transporte.

Los avances recientes en la biología molecular de los productos génicos de los ameloblastos han permitido comprobar que la matriz del esmalte es muy heterogénea y que contiene proteínas codificadas por varios genes diferentes. Las proteínas principales en la matriz extracelular del esmalte en desarrollo son las siguientes:

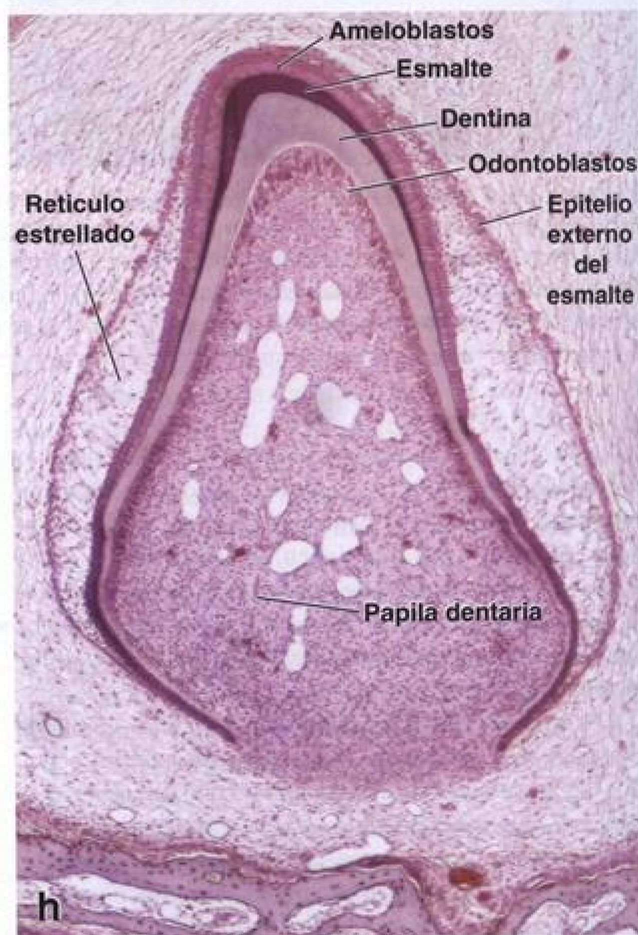
- ***Amelogeninas***, proteínas importantes para establecer y mantener el espaciado entre los prismas en las etapas iniciales del desarrollo del esmalte.
- ***Ameloblastinas***, proteínas de señalización sintetizadas por los ameloblastos desde las etapas secretoras iniciales hasta las etapas madurativas finales. Su función no se conoce bien pero su patrón evolutivo indica que las ameloblastinas desempeñan un papel mucho más amplio en la amelogénesis que las otras proteínas. Se cree que guían el proceso de mineralización del esmalte al controlar el alargamiento de los cristales de hidroxiapatita y que forman uniones entre cristales individuales.
- ***Enamelinas***, proteínas distribuidas por toda la capa de esmalte. Estas proteínas sufren escisión proteolítica conforme el esmalte madura. Los productos de



Primordio del esmalte
Epitelio oral
a
Primordio de la pulpa
Epitelio interno del esmalte
b
Papila dentaria
Estrato intermedio
Retículo estrellado
Epitelio interno del esmalte
Epitelio externo del esmalte
c
Papila dentaria
Esmalte
Dentina
d
Pulpa dentaria
Hueso
Epitelio oral
Capa odontoblástica
Ligamento periodóntico
e
Esmalte
Dentina
Encía
Pulpa dentaria
Hueso
Vasos y nervios
f



Epitelio externo del esmalte
Epitelio oral
Estrato intermedio
Saco dentario
Retículo estrellado
Papila dentaria
Epitelio interno del esmalte
g



Ameloblastos
Esmalte
Dentina
Odontoblastos
Reticulo estrellado
Epitelio externo del esmalte
Papila dentaria
h

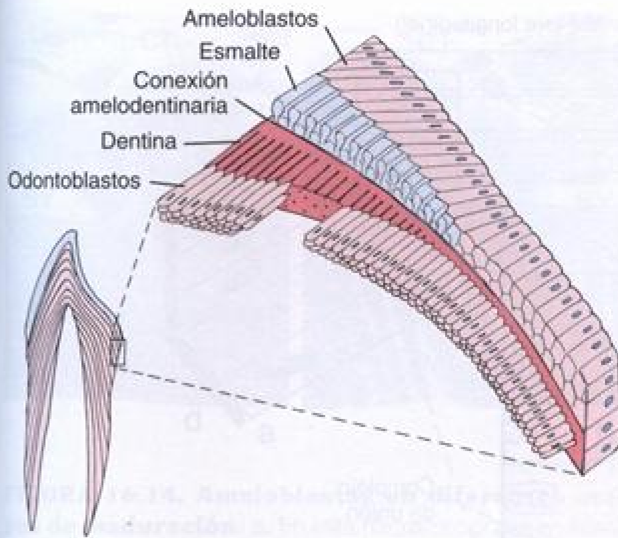


Fig. 16.11. Diagrama que ilustra las relaciones celulares durante la formación del esmalte. En la etapa secretora inicial primero es producida la dentina por los odontoblastos. Luego los ameloblastos secretores depositan matriz de esmalte directamente sobre la superficie de la dentina formada antes. Los ameloblastos secretores siguen produciendo matriz hasta que se adquiere el espesor definitivo del esmalte maduro. (Adaptada de Schour I. The neonatal line in the enamel and dentin of the human deciduous teeth and first permanent molar. JADA 1936;23:1946. Copyright © 1936 American Dental Association. Todos los derechos reservados. Adaptación autorizada, 2005.)

esta escisión, de peso molecular bajo, quedan retenidos en el esmalte maduro, con frecuencia situados en la superficie de los cristales de hidroxiapatita.

- ***Tuftelinas***, las primeras proteínas detectadas que están cerca de la conexión amelodentinaria. Su índole ácida e insoluble contribuye a la nucleación de los cristales de hidroxiapatita. Las tuftelinas se hallan presentes en los ***penachos adamantinos*** y son la causa de su hipomineralización, es decir que los penachos adamantinos tienen un porcentaje mayor de material orgánico que el resto del esmalte maduro.

Como la maduración del esmalte en desarrollo produce su mineralización continua este se convierte en la sustancia más dura del organismo. Las amelogeninas y las ameloblastinas se eliminan durante la maduración del esmalte. En consecuencia, el esmalte maduro contiene sólo enamelinas y tuftelinas. Los ameloblastos se degeneran una vez que el esmalte está completamente formado, más o menos para el momento en que el diente hace erupción a través de la encía.

Cemento

El cemento cubre la raíz del diente

La raíz es la parte del diente que está insertada en su fosita o *alvéolo* en los huesos maxilares y en la man-

FIGURA 16.10. Diagrama y microfotografías de un diente en desarrollo. a. En esta etapa de brote el epitelio oral prolifera en profundidad dentro del mesénquima subyacente y da origen al órgano del esmalte (primordio del esmalte). Las células mesenquimáticas contiguas al germen dentario comienzan a diferenciarse y forman la papila dentaria que protruye en el brote del diente. **b.** Germen dentario en etapa de casquete. En esta etapa las células ubicadas en la concavidad de la estructura en casquete se diferencian en células cilíndricas altas (ameloblastos) y forman el epitelio interno del esmalte. El mesénquima condensado (papila dentaria) empuja el epitelio interno del esmalte, que se invagina. La papila dentaria da origen a la dentina y a la pulpa. **c.** En este estadio de campana la conexión con el epitelio oral casi ha desaparecido. El órgano del esmalte consiste en una capa fina de epitelio externo, un epitelio interno formado por ameloblastos, varias capas condensadas de células que forman el estrato intermedio y el retículo estrellado de células muy separadas entre sí. La papila dentaria empuja mucho el órgano del esmalte, o sea que este último se ve muy invaginado. **d.** En esta etapa de aposición de la dentina con el esmalte el germen dentario está completamente diferenciado y se ha independizado del epitelio oral. Se ve con claridad la relación que hay entre los dos tejidos mineralizados de la corona del diente, es decir, el esmalte y la dentina. El mesénquima circundante se está convirtiendo en tejido óseo. **e.** En esta etapa de erupción dentaria el vértice del diente emerge a través de la superficie del epitelio oral. La capa de odontoblastos tapiza la cavidad pulpar. Obsérvese el ligamento periodóntico ya desarrollado que fija la raíz del diente al hueso vecino. El vértice de la raíz todavía es muy amplio pero después de la erupción se tornará cada vez más estrecho. **f.** Etapa de diente funcional. Obsérvese la distribución del esmalte y la dentina. El diente está incluido en el hueso y la encía circundantes. **g.** En esta microfotografía de un diente en desarrollo en la etapa de casquete (comparable con la que se ilustra en **b**) se ve su conexión con el epitelio oral. El órgano del esmalte tiene varios componentes: una capa simple de células cúbicas que forman el epitelio externo del esmalte, ameloblastos cilíndricos originados por diferenciación en el epitelio interno del esmalte, una capa de células contiguas a este que forman el estrato intermedio y el retículo estrellado que ocupa el resto de la estructura. El mesénquima de la papila dentaria ha proliferado y empujado el órgano del esmalte. En esta etapa el diente en formación está rodeado por un mesénquima condensado que se denomina saco dentario y dará origen a las estructuras periodónticas. 300 ×. **h.** Esta microfotografía muestra la corona en desarrollo de un incisivo que está rodeada por el epitelio externo del esmalte y restos del retículo estrellado. Es comparable con el dibujo que aparece en **d**. La capa de dentina subyacente que se tiñe con menos intensidad es un producto de los odontoblastos. Estos odontoblastos cilíndricos altos se han diferenciado a partir de células de la papila dentaria. La cavidad pulpar está ocupada por la pulpa dentaria y en el tejido pulpar hay vasos sanguíneos. 40. ×.

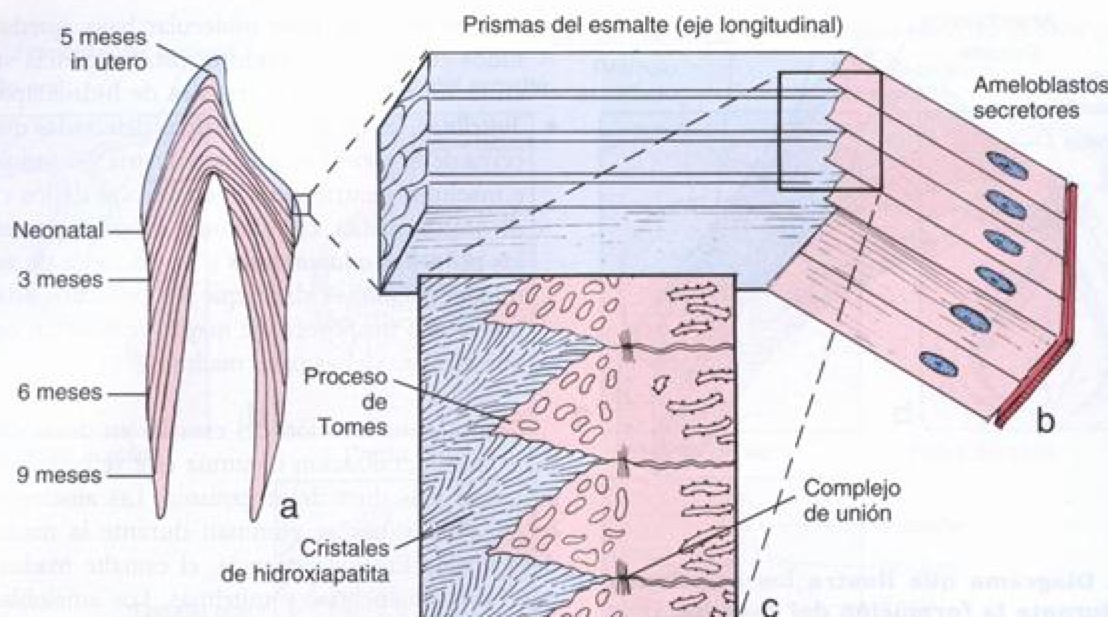


FIGURA 16.12. Diagramas esquemáticos de un diente en formación que ilustran los detalles de la amelogénesis. a. En el esmalte se ilustran los prismas que se extienden desde la conexión amelodentinaria hasta la superficie libre del diente. Aunque el esmalte está formado en todo su espesor, la dentina todavía no tiene su espesor definitivo. Las líneas de contorno en la dentina indican el grado de desarrollo dentinario alcanzado en un momento determinado, como se señala en la ilustración. Obsérvese que la cavidad pulpar central del diente se torna cada vez más pequeña a medida que se desarrolla la dentina. (Basada en Schour I, Massler M. J Am Dent Assoc 1936;23:1948.) **b.** Durante la amelogénesis la formación del esmalte es influida por el trayecto de los ameloblastos. El prisma producido por el ameloblasto se forma tras la célula. Por lo tanto, en el esmalte maduro la dirección del prisma es un testimonio del trayecto seguido antes por el ameloblasto secretor. **c.** En el polo apical de los ameloblastos secretores están los procesos de Tomes rodeados por el esmalte en desarrollo. En la región apical de las células también hay complejos de unión. Obsérvense las numerosas vesículas de secreción con material de matriz en el citoplasma de los procesos de Tomes.

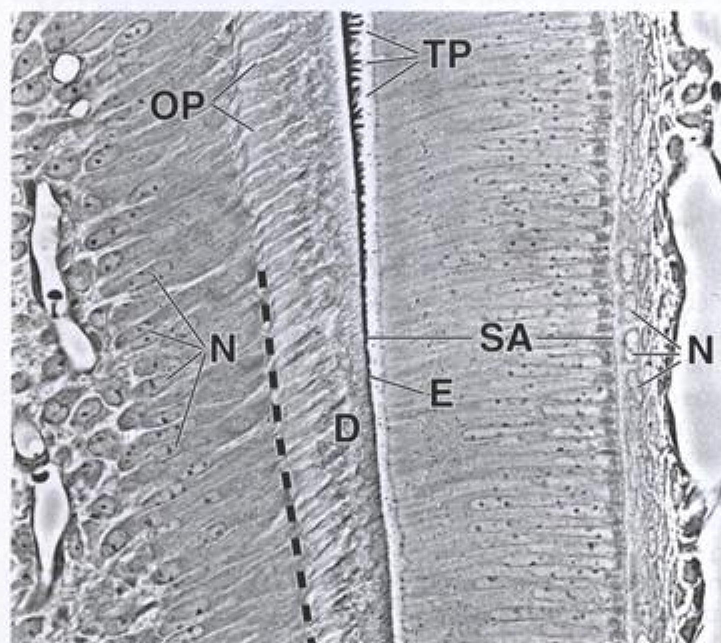


FIGURA 16.13. Células del órgano del esmalte y odontoblastos en un diente en desarrollo. En esta microfotografía de un corte grueso sin teñir de material incluido en plástico visto con el microscopio de contraste de fase aparecen células del órgano del esmalte y odontoblastos que han comenzado a producir esmalte (*E*) y dentina (*D*), respectivamente. El esmalte joven es depositado por los ameloblastos secretores (*SA*) sobre la dentina formada antes. En la fotografía el esmalte se ve oscuro. En la parte superior de la figura la superficie del esmalte exhibe un modelo en empalizada característico a causa del contraste pronunciado entre los pálidos procesos de Tomes de los ameloblastos secretores (*TP*) y la oscura matriz adamantina joven que rodea parcialmente las prolongaciones celulares. Los núcleos (*N*) a la derecha de la imagen pertenecen a células del estrato intermedio. Los núcleos (*N*) de la izquierda pertenecen a odontoblastos y están ubicados en la parte basal de las células. El citoplasma apical de los odontoblastos se extiende hasta la *línea de guiones.* Desde aquí parten prolongaciones citoplasmáticas (*OP*) que se extienden dentro de la dentina. 85 ×.

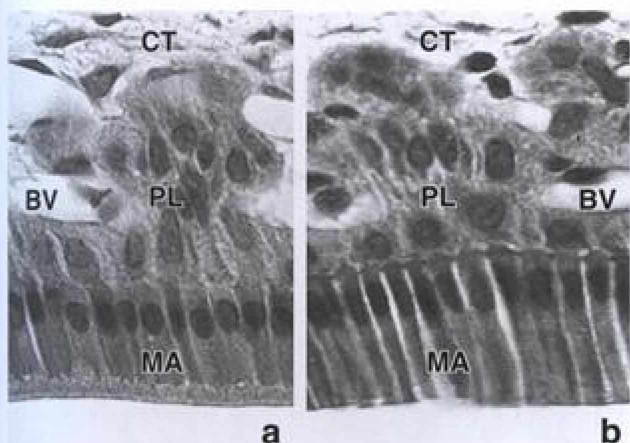


FIGURA 16.14. Ameloblastos en diferentes etapas de maduración. a. En esta microfotografía en blanco y negro de un corte teñido con H-E se ven ameloblastos madurativos (*MA*) en tejido desmineralizado. El esmalte en proceso de maduración se perdió durante la técnica histológica y el espacio que hay debajo de los ameloblastos, donde antes estaba el esmalte, aparece vacío. Los ameloblastos madurativos con borde estriado totalizan el 80% de la población celular en la zona de maduración. *BV*, vasos sanguíneos; *CT*, tejido conjuntivo; *PL*, capa papilar. 650 ×. **b.** Esta microfotografía muestra ameloblastos madurativos de superficie lisa (*MA*), que forman el 20% de la población celular en la zona de maduración. A la altura del polo basal de los ameloblastos están las células de la capa papilar (*PL*). Durante esta etapa de maduración de los ameloblastos ya no hay una capa de estrato intermedio. 650 ×.

díbula. El ***cemento*** es una capa delgada de material similar al hueso secretada por los ***cementocitos***, que son células muy parecidas a los osteocitos. Lo mismo que en el caso del hueso, el 65% del cemento consiste en minerales. Las lagunas y los canalículos del cemento contienen los cementocitos y sus prolongaciones, respectivamente. Son semejantes a las estructuras del tejido óseo en las que están situados los osteocitos y las prolongaciones osteocíticas.

A diferencia del hueso, el cemento es avascular. Además, los canalículos del cemento no forman una red anastomosada. En la superficie externa del cemento, junto al ***ligamento periodóntico***, hay una capa de ***cementoblastos*** (células que se parecen a los osteoblastos de la superficie del hueso en crecimiento).

La mayor parte del ligamento periodóntico está formada por fibras colágenas que se proyectan desde la matriz del cemento y se introducen en la matriz ósea de la pared alveolar. Estas fibras son otro ejemplo de ***fibras de Sharpey*** (*fig. 16.15*). Además, el ligamento periodóntico también contiene fibras elásticas. Este modo de fijación del diente a su alvéolo permite cierto grado de movimiento dentario natural. También es el fundamento de los procedimientos de ortodoncia que se utilizan para enderezar los dientes y para reducir la maloclusión de las superficies dentarias de corte y trituración maxilares y mandibulares. Durante el movimiento dentario correctivo el hueso alveolar se resorbe y resintetiza, lo cual no ocurre con el cemento.

Dentina

La dentina es un material calcificado que forma la mayor parte de la sustancia del diente

La ***dentina*** es profunda con respecto al esmalte y al cemento. Contiene menos hidroxiapatita que el esmalte (alrededor de 70%) pero más que la hallada en el hueso y en el cemento. La dentina es secretada por los ***odontoblastos*** que forman una capa epitelial sobre la superficie dentinaria interna, es decir la superficie que está en contacto con la pulpa (*fig. 16.16*). Al igual que los ameloblastos, los odontoblastos son células cilíndricas que contienen un RER bien desarrollado, un gran aparato de Golgi y otros orgánulos asociados con la síntesis y la secreción de grandes cantidades de proteína (*fig. 16.17*). La superficie apical del odontoblasto está en contacto con la dentina en formación; complejos de unión entre los odontoblastos a esa altura separan el compartimiento dentinario del compartimiento pulpar.

La capa de odontoblastos retrocede a medida que se deposita la dentina pero deja en esta última las prolongaciones odontoblásticas (fibrillas de Tomes) dentro de conductos estrechos llamados ***túbulos dentinarios*** (véase fig. 16.15). Los túbulos dentinarios y las prolongaciones odontoblásticas continúan alargándose conforme la dentina sigue aumentando de espesor por crecimiento rítmico. El crecimiento rítmico produce ciertas "líneas de crecimiento" en la dentina (las líneas incrementales de von Ebner y las líneas de Owen, más gruesas) que señalan momentos evolutivos importantes como el nacimien-

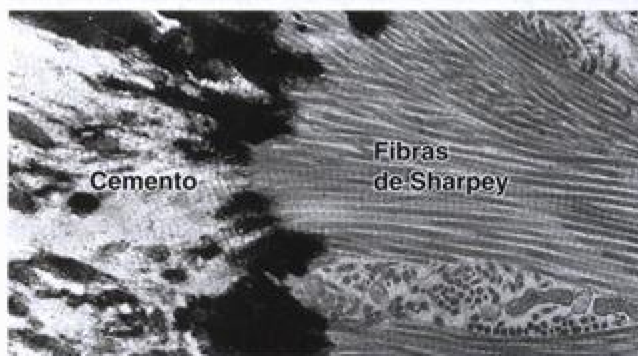


FIGURA 16.15. Microfotografía electrónica de fibras de Sharpey. Las fibras de Sharpey, que consisten en fibrillas colágenas, se extienden desde el ligamento periodóntico (*a la derecha*) hasta el cemento. Dentro del cemento las fibras de Sharpey están mineralizadas, mientras que dentro del ligamento periodóntico no lo están. 13 000 ×.

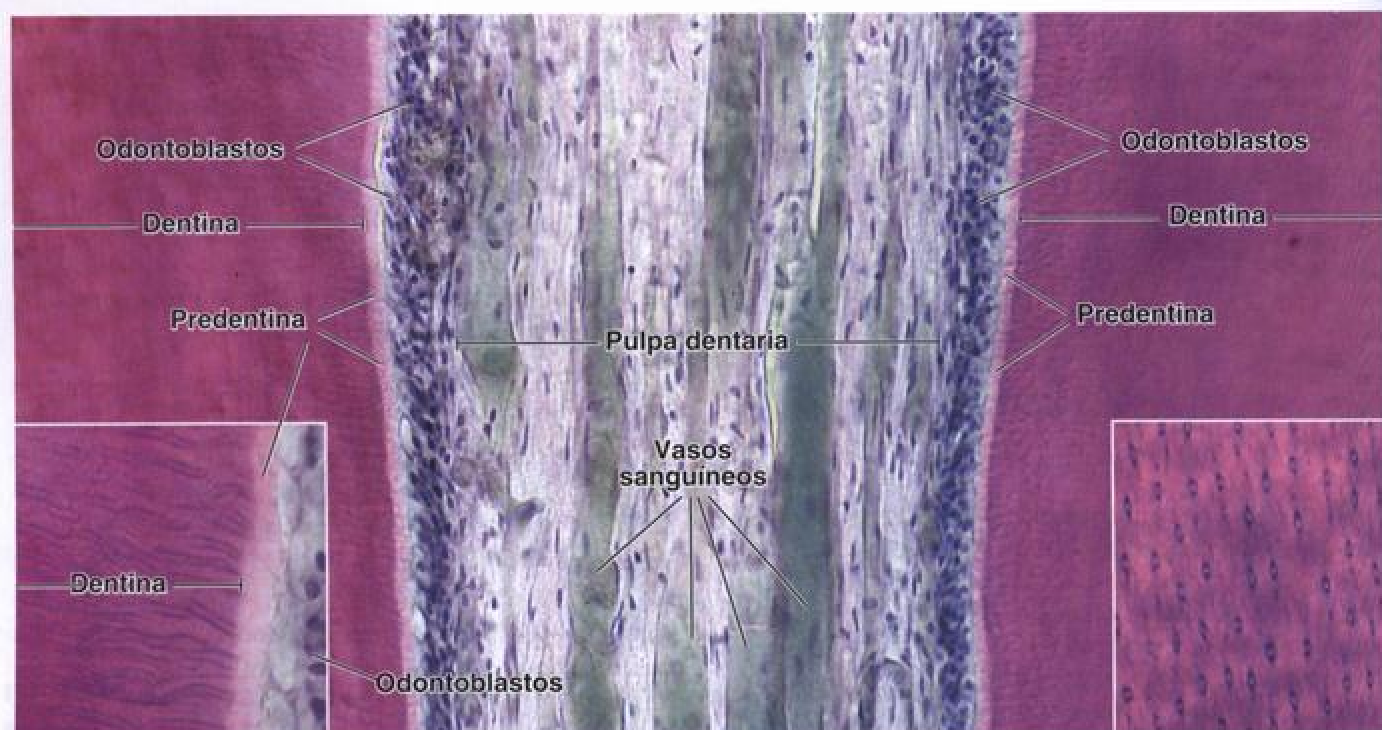


FIGURA 16.16. Pulpa dentaria y estructura de la dentina. En esta microfotografía de un diente descalcificado se ve la pulpa dentaria central rodeada por dentina a ambos lados. La pulpa dentaria es un núcleo de tejido blando que parece tejido conjuntivo embrionario, incluso en el adulto, y contiene vasos sanguíneos y nervios. En la dentina están las prolongaciones citoplasmáticas de los odontoblastos dentro de los túbulos dentinarios. Estas prolongaciones se extienden hasta la conexión amelodentinaria. Los cuerpos celulares de los odontoblastos están contiguos a la dentina no mineralizada, llamada predentina. 120 ×. **Detalle izquierdo.** Corte longitudinal de los túbulos dentinarios. 240 ×. **Detalle derecho.** Corte transversal de los túbulos dentinarios. El contorno oscuro de los túbulos dentinarios, como se ve en ambos detalles, corresponde a la dentina peritubular, que es la parte más mineralizada de la dentina. 240 ×.

to (***línea neonatal***) y el momento en el que sustancias no habituales, como el plomo, se incorporan al diente en desarrollo. El estudio de las líneas de crecimiento es de utilidad en medicina forense.

La ***predentina*** es la matriz orgánica recién sintetizada que está más cerca del cuerpo del odontoblasto y que todavía tiene que mineralizarse. Aunque los componentes proteicos de la matriz orgánica en su mayoría son similares a los que hay en el tejido óseo, la predentina contiene dos proteínas exclusivas:

- *Fosfoproteína de la dentina* (*DPP*), una proteína fosforilada muy ácida, de 45 kDa, que contiene una cantidad abundante de ácido aspártico y fosfoserina y fija una gran cantidad de calcio. La DPP participa en la iniciación de la mineralización y en el control del tamaño y la forma del mineral.
- *Sialoproteína de la dentina* (*DSP*), un proteoglucano de 100 kDa que contiene mucho ácido aspártico, ácido glutámico, serina, glicina y condroitín 6-sulfato. La DSP también interviene en el proceso de mineralización.

Una característica no habitual de la secreción de colágeno e hidroxiapatita por los odontoblastos es la presencia, en vesículas del aparato de Golgi, de precursores filamentosos del colágeno ordenados en forma paralela entre sí. Gránulos pequeños que se supone que tienen calcio se adhieren a estos precursores para dar origen a las estructuras denominadas ***cuerpos en ábaco*** (*figs. 16.17* y *16.18*). Los cuerpos en ábaco se van condensando a medida que maduran en gránulos de secreción.

La dentina es producida por los odontoblastos

La dentina es el primer componente mineralizado que aparece en el diente. La dentina más externa, que se conoce como dentina del manto, es formada por células subodontoblásticas que producen haces pequeños de fibras colágenas (fibras de von Korff). Los odontoblastos se diferencian a partir de células en la periferia de la papila dentaria. Las células precursoras tienen el aspecto de células mesenquimáticas típicas, o sea que poseen un citoplasma escaso. Durante su diferenciación en odontoblastos aumentan el volumen citoplasmático y los orgánulos característicos de las células sintetizadoras de colágeno. Las células forman una capa en la periferia de la papila dentaria y secretan la matriz orgánica de la dentina, o predentina, por su polo apical (el extremo celular opuesto al que está en contacto con la papila dentaria) (*fig. 16.19*). Conforme aumenta el espesor de la preden-

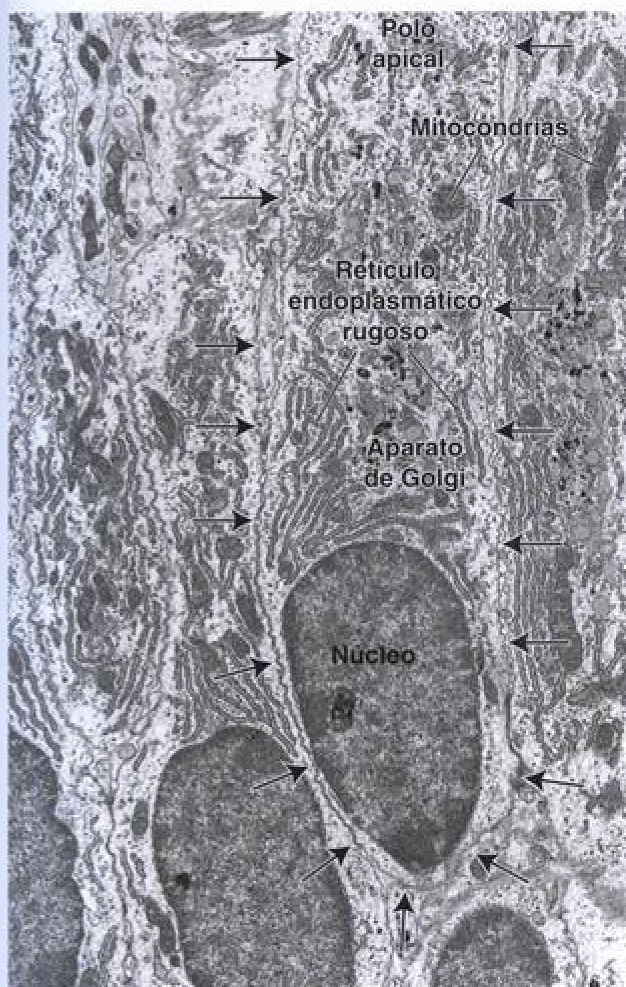


FIGURA 16.17. Microfotografía electrónica de odontoblastos. La membrana plasmática de un odontoblasto se ha señalado con *flechas*. La célula contiene una cantidad abundante de retículo endoplasmático rugoso y un gran aparato de Golgi. Las prolongaciones odontoblásticas no aparecen en la imagen; una de ellas se extiende desde el polo apical de cada célula (más allá del borde superior de la imagen). Las siluetas electrondensas en la región del aparato de Golgi son los cuerpos en ábaco. El tejido se trató con piroantimonato que forma un precipitado muy oscuro con el calcio. 12 000 ×.

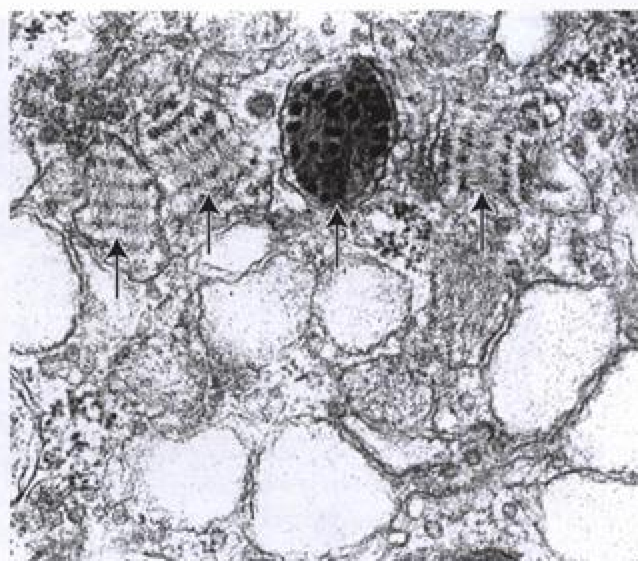


FIGURA 16.18. Aparato de Golgi en un odontoblasto. Esta microfotografía electrónica muestra una región del aparato de Golgi que posee muchas vesículas de gran tamaño. Obsérvense los cuerpos en ábaco (*flechas*) que contienen filamentos paralelos tachonados de gránulos. 52 000 ×.

tina los odontoblastos se mueven o son desplazados hacia el centro del diente (véase fig. 16.12). Una onda de mineralización sigue a los odontoblastos en retroceso y convierte la predentina en dentina. A medida que las células se desplazan hacia el centro, las prolongaciones odontoblásticas se alargan; las más largas quedan rodeadas por la dentina mineralizada. En la dentina neoformada la pared del túbulo dentinario consiste simplemente en los bordes de la matriz mineralizada. Con el tiempo la dentina que delimita el túbulo dentinario sufre una mineralización mayor; esta vaina más mineralizada se conoce como ***dentina peritubular***. El resto de la dentina recibe el nombre de ***dentina intertubular***.

Pulpa dentaria y cavidad pulpar central (cámara pulpar)

La cavidad pulpar del diente es un compartimiento de tejido conjuntivo limitado por la dentina

La *cavidad pulpar central* es el espacio dentro de un diente que está ocupado por la ***pulpa dentaria***, un tejido conjuntivo laxo de vascularización extensa e inervado por nervios abundantes. La cavidad pulpar adopta la forma general del diente. Los vasos sanguíneos y los nervios entran en la cavidad pulpar por el extremo o vértice (ápice) de la raíz a través del ***orificio radicular*** o ***apical***. En este contexto el término apical se refiere sólo al extremo angostado de la raíz del diente y no a una superficie luminal (apical) como se utiliza en la descripción de las células de los epitelios secretores y absortivos.

Los vasos sanguíneos y los nervios se extienden hasta la corona del diente, donde forman redes vasculares y nerviosas debajo de la capa de odontoblastos y dentro de ella. Algunas fibras nerviosas desnudas también se introducen en las porciones proximales de los túbulos dentinarios y entran en contacto con las prolongaciones odontoblásticas. Se cree que las prolongaciones odontoblásticas cumplen una función transductora al transmitir estímulos desde la superficie del diente hasta los nervios de la pulpa dentaria. En los dientes con más de una cúspide los ***cuernos pulpares***, que contienen una gran cantidad de fibras nerviosas, se extienden dentro de las cúspides. En los túbulos dentinarios se extienden más de estas fibras que en otros

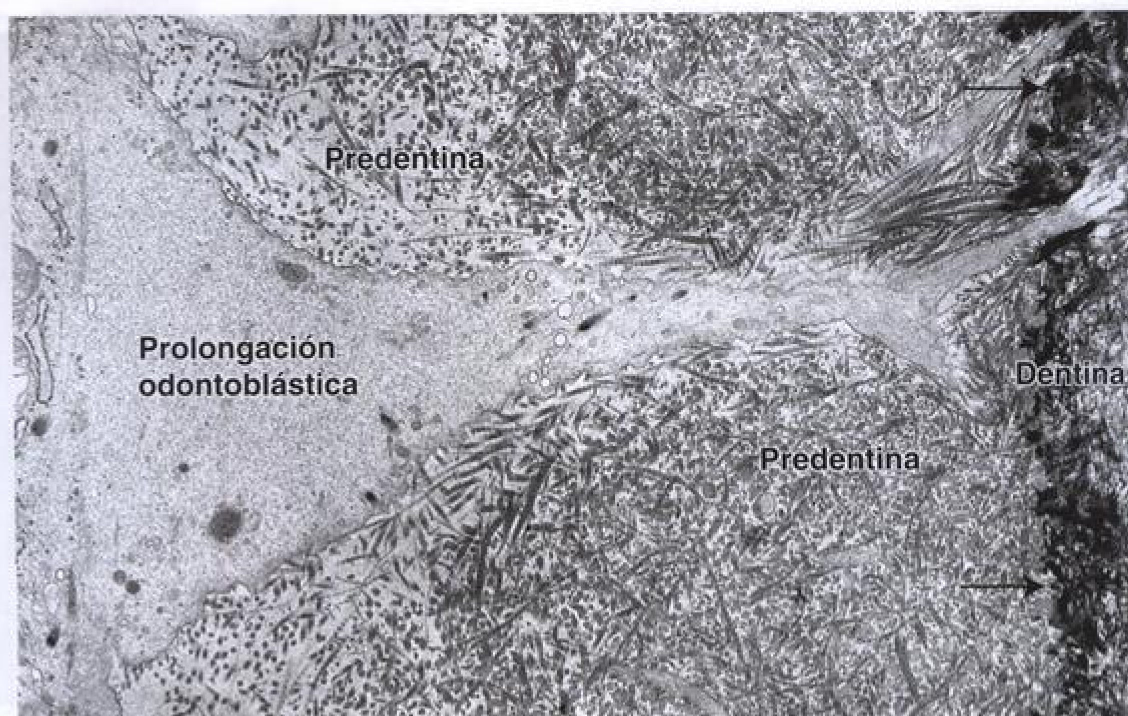


FIGURA 16.19. Prolongación de un odontoblasto joven. Esta microfotografía electrónica muestra una prolongación odontoblástica que se introduce en un túbulo dentinario. La prolongación se extiende dentro de la predentina y luego de atravesar el frente de mineralización (*flechas*) se introduce en la dentina. Las fibrillas colágenas de la predentina son más finas que las fibrillas más gruesas y maduras del frente de mineralización y más allá de él. 34 000 ×.

sitios. Dado que la dentina continúa secretándose durante toda la vida el volumen de la cavidad pulpar disminuye con el paso de los años.

Tejidos de sostén de los dientes

Los tejidos de sostén de los dientes comprenden el hueso alveolar de los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula, los ligamentos periodónticos y la encía.

Los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula contienen las fositas o alvéolos para las raíces dentarias

El *hueso alveolar propiamente dicho*, una capa delgada de hueso compacto, forma la pared del alvéolo (véase fig. 16.7) y es el hueso al que se fija el ligamento periodóntico. El resto del proceso alveolar consiste en tejido óseo de sostén.

La superficie del hueso alveolar propiamente dicho suele exhibir regiones de resorción ósea y de depósito de tejido óseo, en particular cuando un diente está experimentando movimiento (*fig. 16.20*). La enfermedad periodontal suele conducir a la destrucción del hueso alveolar, como ocurre cuando hay falta de oclusión funcional de un diente con su oponente normal.

El *ligamento periodóntico* es el tejido conjuntivo fibroso que une el diente al hueso contiguo. Este liga-

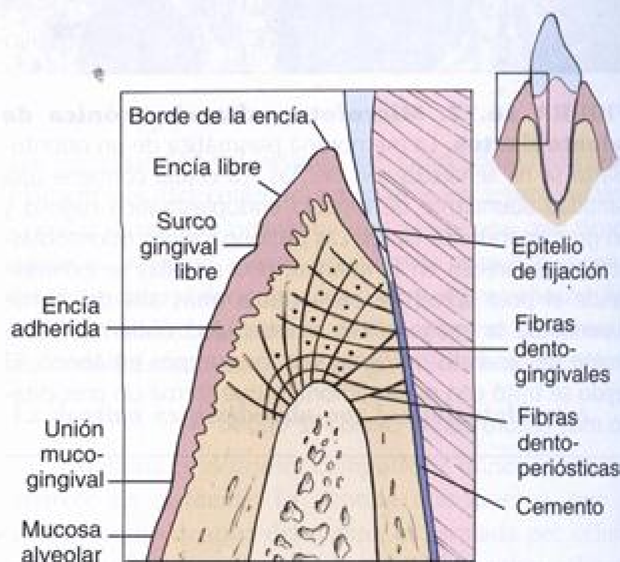


FIGURA 16.20. Diagrama esquemático de la encía. Este diagrama esquemático de la encía corresponde a la región contenida dentro del *rectángulo* en el pequeño diagrama de orientación. El epitelio gingival está adherido al esmalte del diente. Aquí la unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo es uniforme. En otros sitios el epitelio gingival está indentado profundamente por papilas de tejido conjuntivo y la unión entre ambos es irregular. Las *líneas negras* representan fibras colágenas del cemento del diente y de la cresta del hueso alveolar que se extienden hacia el epitelio gingival. Obsérvense las papilas poco profundas en la mucosa de revestimiento (mucosa alveolar), que ofrecen un gran contraste con las de la encía.

mento también recibe el nombre de ***membrana periodóntica*** pero ninguno de los términos describe su estructura y su función en forma adecuada. El ligamento periodóntico interviene en los siguientes procesos:

- Adhesión dentaria (fijación)
- Sostén dentario
- Remodelación ósea (durante el movimiento de un diente)
- Propiocepción
- Erupción dentaria

Un corte histológico del ligamento periodóntico permite comprobar que contiene regiones de tejido conjuntivo denso y de tejido conjuntivo laxo. En el tejido conjuntivo denso hay fibras colágenas y fibroblastos alargados paralelos al eje longitudinal de las fibras. Se cree que los fibroblastos avanzan y retroceden y dejan detrás una estela de fibras colágenas. Los fibroblastos periodónticos también contienen fibrillas colágenas fagocitadas que son digeridas por las enzimas hidrolíticas de los lisosomas citoplasmáticos. Estas observaciones indican que los fibroblastos no sólo producen las fibrillas colágenas sino que también las reabsorben, de manera que se ajustan continuamente a las exigencias del estrés y el movimiento dentarios.

En el tejido conjuntivo laxo del ligamento periodóntico hay vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Además de fibroblastos y fibras colágenas finas el ligamento periodóntico contiene ***fibras de oxitalán***, que son finas y de disposición longitudinal. Estas fibras están unidas al hueso o al cemento en cada extremo. Algunas parecen estar asociadas con la adventicia de los vasos sanguíneos.

La encía es una parte de la mucosa oral que se adhiere a los dientes y al hueso alveolar

La *encía* (lat. *gingiva*), una parte especializada de la mucosa oral que rodea el cuello de los dientes, está adherida con firmeza a ellos y al tejido óseo alveolar subyacente. En la figura 16.20 se presenta un diagrama idealizado de la encía. En la encía se describen dos partes:

- *Mucosa gingival*, que es un sinónimo de la mucosa masticatoria ya comentada.
- *Epitelio de fijación* o *epitelio de unión*, que se adhiere firmemente al diente. Este epitelio secreta un material de tipo lámina basal que se adhiere con firmeza a la superficie dentaria. Las células se fijan luego a este material por medio de hemidesmosomas. La lámina basal y los hemidesmosomas en conjunto se conocen como ***fijación epitelial***. En los sujetos jóvenes esta fijación tiene lugar sobre el esmalte; en las personas mayores, en quienes la erupción dentaria pasiva y el retroceso gingival exponen las raíces, la fijación ocurre sobre el cemento.

Por encima de la fijación del epitelio al diente una hendidura poco profunda llamada ***surco gingival*** está tapizada por el ***epitelio crevicular*** o ***epitelio del surco***, que es continuo con el epitelio de fijación. El término ***periodonto*** se aplica al conjunto de todos los tejidos que participan en la fijación de un diente a la mandíbula y a los maxilares. Estos comprenden los epitelios del surco y de fijación, el cemento, el ligamento periodóntico y el hueso alveolar.

■ GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales principales son órganos pares con conductos excretores largos que desembocan en la cavidad oral

Las *glándulas salivales principales*, como ya se mencionó, son la parótida, la submandibular y la sublingual, todas órganos pares. Las glándulas parótidas y submandibulares en realidad están ubicadas fuera de la cavidad oral y su secreción la alcanza a través de conductos largos. La ***glándula parótida*** es subcutánea y está situada debajo y adelante del oído externo (región preestiloidea del espacio laterofaríngeo superior), mientras que la ***glándula submandibular*** se halla debajo del piso de la boca en el llamado triángulo submandibular del cuello (región suprahioidea lateral). La ***glándula sublingual*** está ubicada en el piso de la boca por delante de la glándula submandibular.

Las ***glándulas salivales accesorias*** están localizadas en la submucosa de las diferentes partes de la cavidad oral y comprenden las ***glándulas linguales***, ***labiales***, ***bucales*** (***yugales***), ***molares*** y ***palatinas***.

Todas las glándulas salivales se originan en el epitelio oral embrionario. Al principio la glándula adopta la forma de un cordón celular macizo que prolifera hacia el interior del mesénquima. La proliferación de las células epiteliales al final produce cordones muy ramificados con extremos dilatados o bulbosos. La degeneración de las células más internas de los cordones y de los extremos dilatados determina que estos se canalicen. Así, los cordones se convierten en conductos excretores y los extremos bulbosos dan origen a los *adenómeros glandulares*.

Adenómeros glandulares

Los adenómeros o porciones secretoras se organizan en lobulillos

Las glándulas salivales principales están rodeadas por un cápsula de tejido conjuntivo de densidad moderada de la cual parten tabiques que dividen el parénquima glandular en lóbulos y lobulillos. Los tabiques contienen los vasos sanguíneos de mayor calibre y los conductos excretores más grandes. El tejido conjuntivo

Recuadro 16.3 Correlación clínica: caries dentales

La caries dental es una enfermedad microbiana infecciosa de los dientes cuya consecuencia es la destrucción de los tejidos calcificados afectados, o sea el esmalte, la dentina y el cemento. La lesiones cariosas suelen aparecer debajo de masas de colonias bacterianas conocidas como "placa dental". El comienzo de la caries dental se asocia fundamentalmente con colonias bacterianas de *Streptococcus mutans* mientras que la progresión activa de la enfermedad se asocia con lactobacilos. Estas colonias bacterianas metabolizan carbohidratos y producen un ambiente ácido que desmineraliza la estructura dentaria subyacente. La ingestión frecuente de sacarosa tiene una asociación estrecha con el desarrollo de estas colonias bacterianas acidógenas.

Cantidades muy pequeñas de flúor, de fuentes como el agua potable (0,5 a 1,0 ppm es la cantidad óptima), los dentífricos e incluso la dieta, pueden aumentar la resistencia a los efectos de las bacterias cariógenas. El flúor mejora la resistencia de la estructura dentaria al ácido, actúa como un agente antimicrobiano y promueve la remineralización de las lesiones cariosas pequeñas. La resistencia a la degradación ácida del esmalte se ve facilitada por la sustitución de los iones hidroxilo por iones de flúor en los cristales de hidroxiapatita. Esto disminuye la solubilidad de los cristales adamantinos en el ácido.

El tratamiento de las lesiones cavitadas o caries dentales (fig. 16.21) comprende la excavación del tejido dentario infectado y su reemplazo por materiales artificiales como amalgamas, resinas compuestas (composite) y cementos de ionómeros vítreos. La invasión microbiana de la estructura dentaria puede alcanzar la "pulpa" del diente e inducir una respuesta inflamatoria. En este caso en general se recomienda el tratamiento ortodóncico ("tratamiento de conducto") con la colocación ulterior de una corona para añadir fuerza a la estructura dentaria coronal afectada.

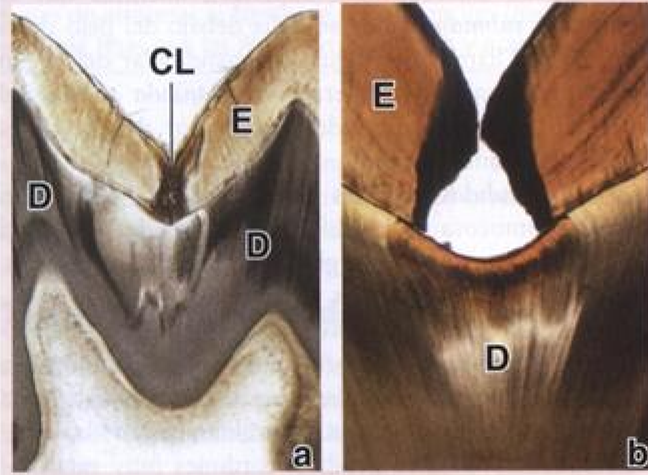


FIGURA 16.21. Microfotografía de caries. a. Microfotografía de un diente preparado por el método de desgaste en el que se ve una lesión de caries (*CL*) que ha perforado todo el espesor del esmalte (*E*) y se ha diseminado lateralmente a la altura de la conexión amelodentinaria. *D*, dentina. **b.** Aquí la lesión está más avanzada. El esmalte fue socavado y debilitado, por lo que se fracturó y se produjo una cavidad. En este momento las bacterias pueden invadir y avanzar por los túbulos dentinarios expuestos, lo cual causa focos de licuefacción destructiva en la dentina (*D*) y en última instancia exposición de la pulpa. 15 ×. (De Eveson JW, Scully C. Color Atlas of Oral Pathology. London: Times Mirror International Publishers, 1995.)

asociado con los grupos de adenómeros se mezcla imperceptiblemente con el tejido conjuntivo laxo circundante. Las glándulas salivales accesorias no tienen una cápsula.

En el tejido conjuntivo que rodea los adenómeros de las glándulas salivales principales y accesorias hay abundancia de linfocitos y plasmocitos. Su importancia en la secreción de los anticuerpos salivales se comenta más adelante.

Los adenómeros son de tres tipos: serosos, mucosos y mixtos

La unidad funcional básica de las glándulas salivales, la ***sialona***, consiste en el adenómero, llamado ***ácino***, y los distintos segmentos de la vía de excreción (conducto intercalar, conducto estriado, conducto excretor mayor) (*fig. 16.22*). El ácino es un saco ciego compuesto por células secretoras. El término *ácino* (lat. *uva*) designa la unidad secretora de las glándulas salivales. Los ácinos de las glándulas salivales contienen ***células serosas*** (secretoras de proteínas), ***células mucosas*** (secretoras de mucina) o ambas. La frecuencia relativa de los tres tipos de ácinos es una característica importante por la cual se distinguen las glándulas salivales principales. Los tres tipos de ácinos son:

- *Ácinos serosos*, que sólo contienen células serosas y en general son esferoidales.
- *Ácinos mucosos*, que sólo poseen células mucosas y suelen ser más tubulares.

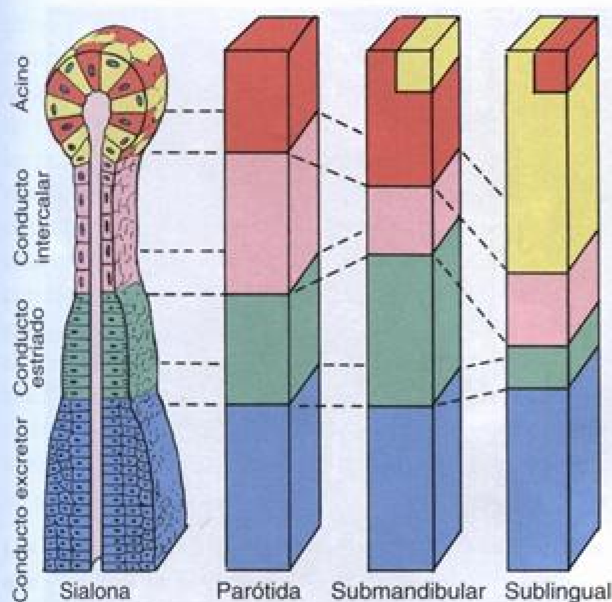


FIGURA 16.22. Diagrama comparativo de los componentes de la sialona en las tres glándulas salivales principales. Las cuatro partes principales de la sialona (ácino, conducto intercalar, conducto estriado y conducto interlobulillar) tienen un código de color. Las tres columnas a la derecha de la sialona comparan la longitud de los diferentes conductos en las tres glándulas salivales principales. Las células coloreadas de rojo en el ácino son las células serosas y las células coloreadas de amarillo son las células mucosas. La relación células serosas-células mucosas se ilustra en los ácinos de las diversas glándulas.

- *Ácinos mixtos*, que contienen tanto células serosas como células mucosas. En los preparados de rutina teñidos con H-E los ácinos mucosos tienen un casquete de células serosas que se cree que secretan su producto hacia el espacio intercelular tortuoso que hay entre las células mucosas. A causa de su aspecto en los cortes histológicos estos casquetes reciben el nombre de ***semilunas serosas***.

Las semilunas serosas son artefactos del método de fijación tradicional

Como ya se mencionó cada ácino mixto, como los hallados en las glándulas submandibulares y sublinguales, contiene células serosas y mucosas. Si bien en los preparados de rutina para microscopia óptica y electrónica las células serosas tradicionalmente se han considerado las estructuras que forman la ***semiluna***, hay estudios recientes con el microscopio electrónico que contradicen esta interpretación clásica de la semiluna serosa. El enfriamiento rápido del tejido en nitrógeno líquido como parte de un procedimiento de congelación-sustitución con tetróxido de osmio en acetona fría permite comprobar que tanto las células mucosas como las células serosas están alineadas en la misma hilera para rodear la luz del ácino secretor y no hay semiluna serosa. En los cortes de la misma muestra realizados con el método convencional se ven células mucosas tumefactas con gránulos de secreción agrandados. Las células serosas forman semilunas típicas y están situadas en la región periférica del ácino pero tienen delgadas prolongaciones citoplasmáticas interpuestas entre las células mucosas. Estos hallazgos indican que la semiluna que se ve con el microscopio óptico o electrónico es un ***artefacto del método de fijación convencional*** (*fig. 16.23*). El proceso de formación de las semilunas es explicado por la expansión del mucinógeno, un componente principal de los gránulos de secreción de las células mucosecretantes, durante la fijación en los medios habituales. Esta expansión aumenta el volumen de las células mucosas y desplaza las células serosas de su posición original, con lo cual se crea la imagen semilunar. A veces se ve un fenómeno semejante en la mucosa intestinal, donde las células caliciformes tumefactas desplazan a las células absortivas contiguas.

Las células serosas son células secretoras de proteínas

Las células serosas tienen forma de pirámide, con una superficie basal bastante amplia que está en contacto con la lámina basal y una superficie apical reducida que da a la luz del ácino. Contienen una gran cantidad de RER, ribosomas libres, un aparato de Golgi prominente y muchos gránulos de secreción esferoidales (*fig. 16.24*). Como en la mayoría de las células secre-

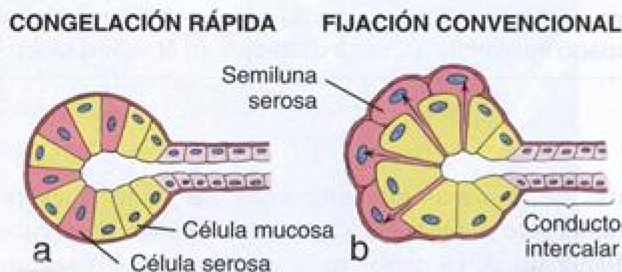


FIGURA 16.23. Relación entre las células serosas y las células mucosas en el ácino mixto. a. Este dibujo indica la relación que hay entre las células mucosas y serosas según se detecta con el microscopio electrónico después de aplicar el método de la congelación rápida. Las células serosas se extienden desde la lámina basal hasta la luz del ácino. **b.** En este dibujo se muestran las células serosas desplazadas hacia la periferia del ácino para formar la denominada semiluna serosa. Esto se ve en los preparados de rutina que se fijaron por inmersión en las soluciones fijadoras convencionales. Las células mucosas tumefactas exprimen las células serosas hacia la periferia del ácino. Entre las células mucosas quedan pequeños restos del citoplasma de las células serosas.

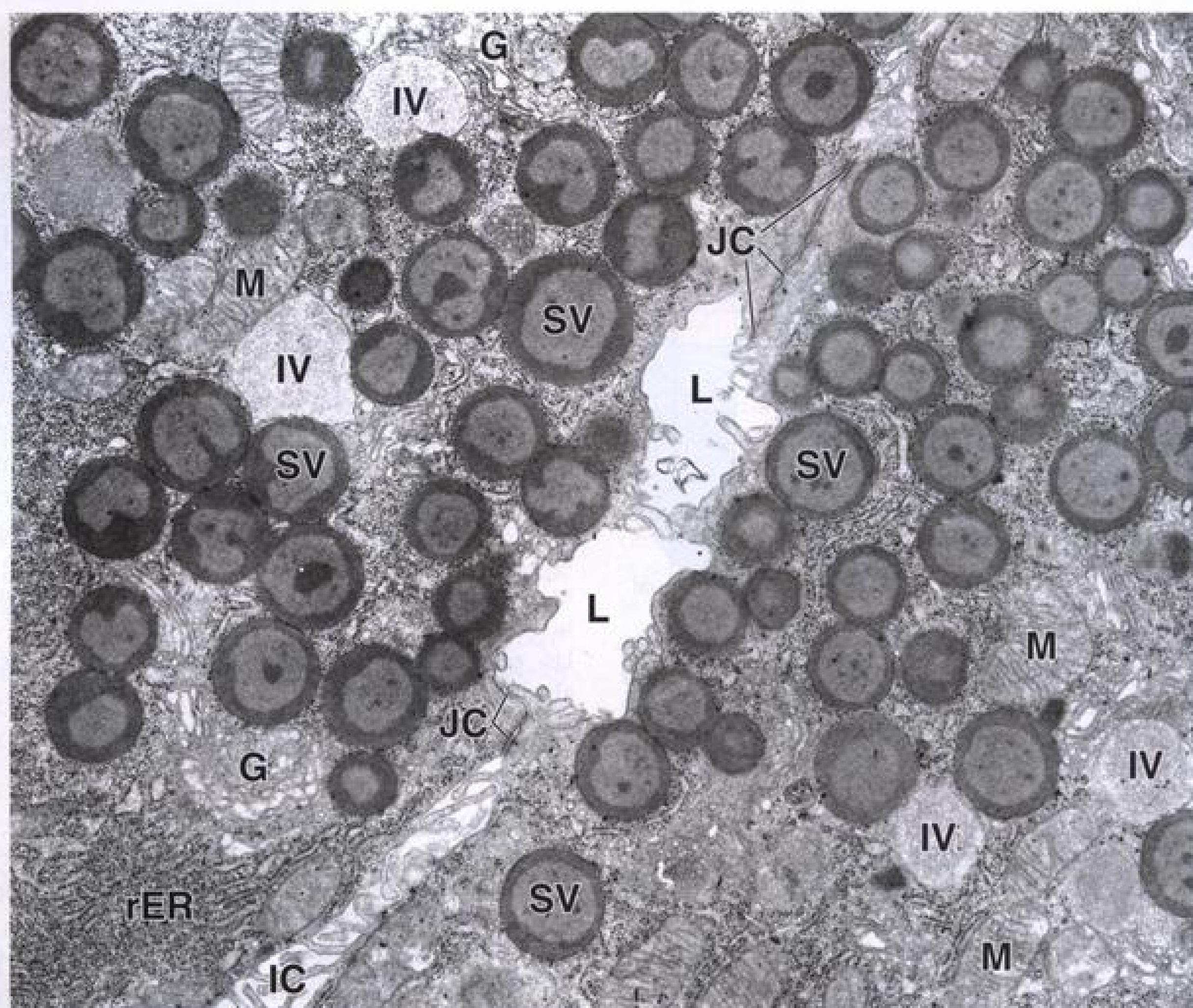


FIGURA 16.24. Microfotografía electrónica de la porción apical de las células serosas de la glándula parótida. Las células están polarizadas con su producto dentro de vesículas de secreción (*SV*) próximas a la luz (*L*) del ácino. En las células hay retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y varios dictiosomas de aparato de Golgi (*G*). Cerca del aparato de Golgi se ven vesículas de secreción (*SV*) inmaduras. En el polo apical de las células hay complejos de unión (*JC*). El espacio intercelular (*IC*) está dilatado y en él se ven siluetas de pliegues laterales seccionados. *M,* mitocondrias. 15 000 ×.

toras de proteínas que almacenan sus secreciones en ***gránulos de cimógeno***, los gránulos se hallan en el citoplasma apical. La mayor parte de los orgánulos restantes se concentra en el citoplasma basal o perinuclear. En los cortes coloreados con H-E el citoplasma basal de la célula serosa se tiñe con la hematoxilina a causa del RER y los ribosomas libres mientras que la región apical se tiñe con la eosina, en gran parte por los gránulos de secreción.

En el examen con el microscopio electrónico de transmisión (MET) la base de la célula serosa puede exhibir repliegues de la membrana plasmática basal y pliegues basolaterales en forma de prolongaciones que se interdigitan con prolongaciones similares de células contiguas. Las células serosas están unidas cerca de su superficie apical a células vecinas del ácino por complejos de unión (véase fig. 16.24).

Las células mucosas son células secretoras de mucinas

Al igual que en otros epitelios mucosecretantes, las células de los ácinos salivales mucosos tienen actividad cíclica. Durante una parte del ciclo el moco se sintetiza y se almacena dentro de la célula en la forma de ***gránulos de mucinógeno***. Cuando el producto se elimina luego de la estimulación hormonal o nerviosa la célula comienza a resintetizarlo. Después de la eliminación de todos o de casi todos sus gránulos de mucinógeno no es fácil distinguir la célula mucosa de una célula serosa inactiva. Sin embargo, aunque la mayor parte de las células mucosas contienen una gran cantidad de gránulos de mucinógeno en su citoplasma apical, como el mucinógeno se pierde durante la técnica histológica en los cortes de parafina teñidos con H-E la porción apical de la célula suele aparecer vacía. En los preparados

para el MET el RER, las mitocondrias y otros componentes se ven sobre todo en la porción basal de la célula, que también contiene el núcleo típicamente aplanado contra la membrana plasmática basal (*fig. 16.25*). En los preparados realizados con el método de congelación rápida (*fig. 16.26*) las células aparecen redondeadas y con una separación clara entre unas y otras. Los núcleos son esferoidales y están en el centro de la célula. La porción apical de la célula mucosa contiene numerosos gránulos de mucinógeno y un gran aparato de Golgi en el que una cantidad abundante de carbohidrato se añade a una base proteica para formar la glucoproteína de la mucina. Las células mucosas poseen complejos de unión apicales idénticos a los que se ven entre las células serosas.

Las células mioepiteliales son células contráctiles que abrazan la región basal de las células secretoras del ácino

Las ***células mioepiteliales*** son células contráctiles con muchas prolongaciones que se hallan ubicadas entre la membrana plasmática basal de las células epiteliales y la lámina basal del epitelio (*fig. 16.27*). Las células mioepiteliales también están debajo de las células de la porción proximal del sistema de conductos excretores. En ambos sitios las células mioepiteliales contribuyen a impulsar los productos de secreción hacia el conducto excretor. Las células mioepiteliales a veces son difíciles de identificar en los cortes teñidos con H-E. El núcleo celular con frecuencia aparece como una pequeña silueta redondeada cerca de la membrana basal. Los filamentos contráctiles se tiñen con la eosina y a veces se reconocen como una delgada banda eosinófila contigua a la membrana basal.

Conductos excretores

La luz del ácino salival es continua con la de un sistema de conductos que puede tener hasta tres segmentos secuenciales. Estos conductos son los siguientes:

- ***Conducto intercalar***, que parte del ácino.

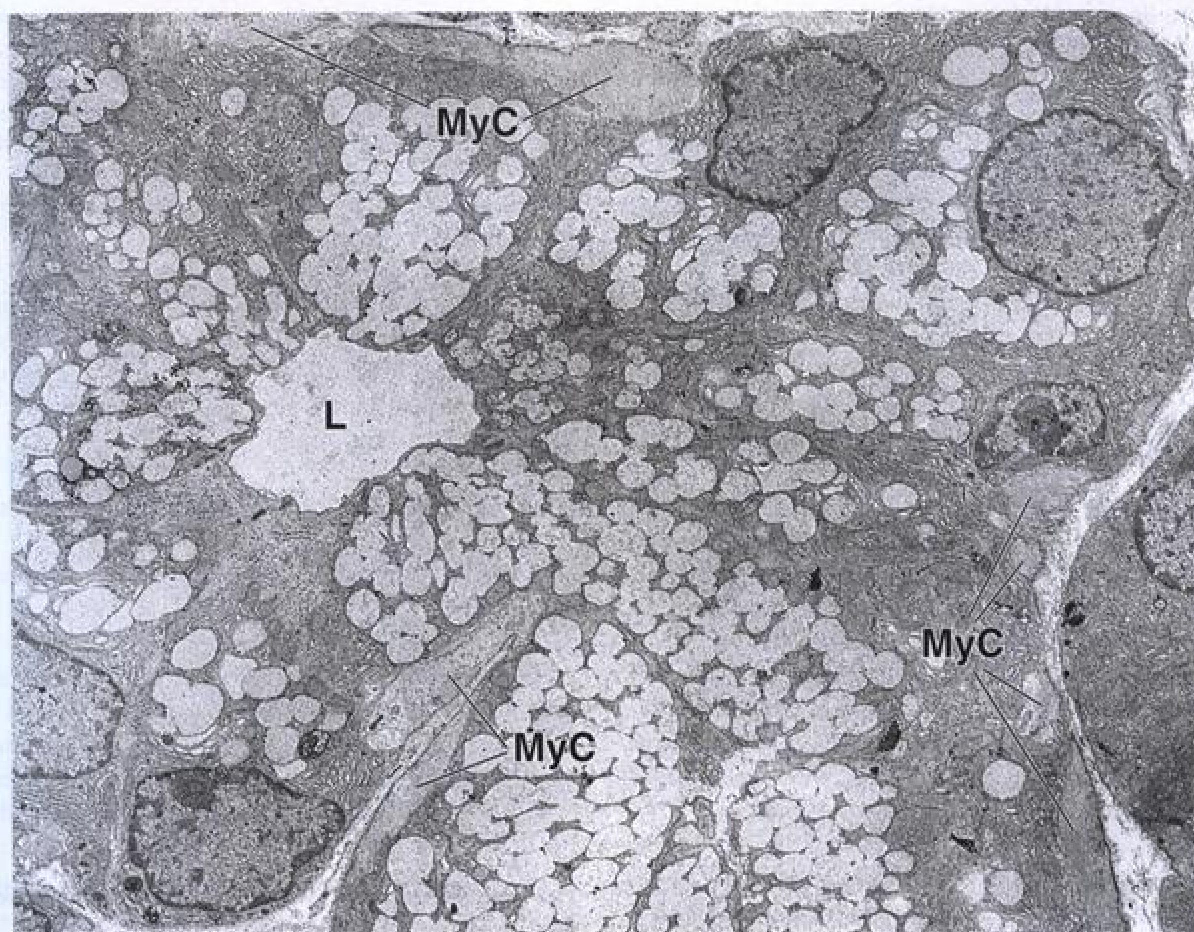


FIGURA 16.25. Microfotografía electrónica con poco aumento de un ácino mucoso. Las células mucosas contienen gránulos de mucinógeno abundantes. Muchos de los gránulos han confluido para formar masas irregulares de un tamaño mayor que al final se vuelcan en la luz (*L*) del ácino. En la periferia del ácino se ven prolongaciones de células mioepiteliales (*MyC*). 5 000 ×.



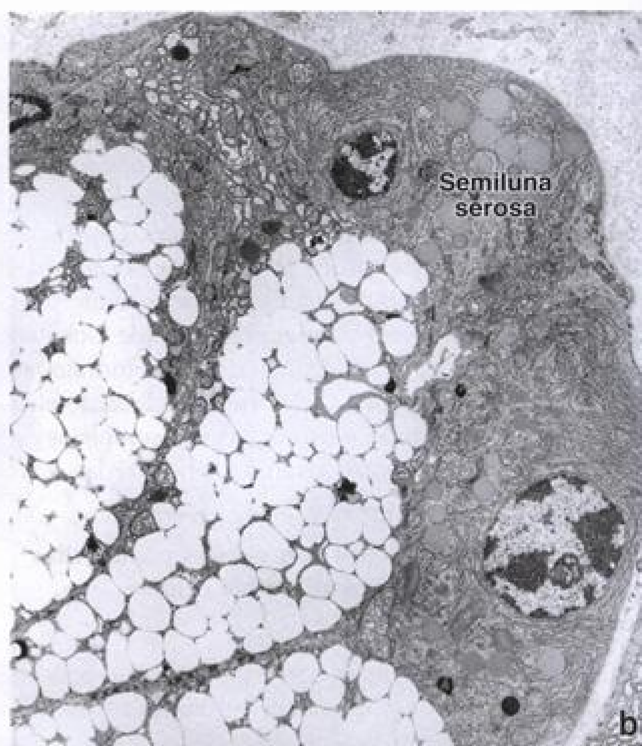


FIGURA 16.26. Microfotografías electrónicas de ácinos mixtos. a. Esta microfotografía electrónica con poco aumento de una glándula sublingual preparada por enfriamiento rápido en un método de congelación-sustitución muestra la distribución de las células en un solo ácino. Las células mucosas tienen sus gránulos de mucinógeno redondos bien conservados. Las células mucosas y serosas están alineadas para rodear la luz del ácino. No se ven semilunas serosas. 6 000 ×. **b.** Microfotografía electrónica de una glándula sublingual sometida a una fijación tradicional en formaldehído. Obsérvense la expansión y la confluencia considerables de los gránulos de mucinógeno y la formación de una semiluna serosa. 15 000 ×. (Gentileza del Dr. Shohei Yamashina.)

- *Conducto estriado*, denominado así porque tiene "estriaciones" que corresponden a repliegues de la membrana plasmática basal de las células cilíndricas del epitelio que forma el conducto.
- *Conductos excretores*, que son los conductos mayores que desembocan en la cavidad oral.

El grado de desarrollo de los conductos intercalares y los conductos estriados varía según la índole de la secreción acinosa (véase fig. 16.22). Las glándulas serosas tienen conductos intercalares y estriados bien desarrollados que modifican la secreción serosa por absorción de componentes específicos y secreción de componentes adicionales para formar el producto final. Las glándulas mucosas, en las cuales la secreción no se modifica, poseen conductos intercalares muy poco desarrollados que pueden no ser reconocibles en los cortes teñidos con H-E. Además, estas glándulas carecen de conductos estriados.

El conducto intercalar está ubicado entre un ácino y un conducto de mayor calibre

Los conductos intercalares están revestidos por células epiteliales cúbicas bajas que no suelen tener ninguna característica distintiva indicadora de una función que no sea la de conducir la secreción. Sin embargo, las células de los conductos intercalares poseen actividad de anhidrasa carbónica. En las glándulas serosas y mixtas se ha demostrado que:

- *Secretan iones de bicarbonato* hacia el producto de los ácinos.
- *Absorben iones de cloruro* del producto de los ácinos.

Como ya se mencionó, los conductos intercalares son muy prominentes en las glándulas salivales que producen una secreción serosa de proteínas disueltas en agua. En las glándulas salivales mucosas los conductos intercalares, si están presentes, son cortos y difíciles de indentificar.

Las células del conducto estriado tienen muchos repliegues en su membrana plasmática basal

Los conductos estriados están revestidos por epitelio simple cúbico que gradualmente se convierte en cilíndrico conforme se aproxima al conducto excretor mayor. Los repliegues de la membrana plasmática basal se ven

como "estriaciones" en los cortes histológicos para la microscopia óptica. En estos repliegues hay mitocondrias alargadas perpendicularmente en relación a la base celular. Los repliegues basales asociados con mitocondrias alargadas representan una especialización morfológica relacionada con la reabsorción de líquido y electrólitos. Las células de los conductos estriados también tienen abundantes pliegues basolaterales interdigitados con los de células contiguas. Es característico que el núcleo ocupe una ubicación central (y no basal) en el citoplasma celular. Los conductos estriados son los sitios de:

- *Reabsorción de* Na^+ desde la secreción primaria.
- *Secreción de* K^+ y HCO_3^- hacia el producto glandular.

Se reabsorbe más Na^+ que el K^+ que se secreta, de modo que el producto de secreción se torna hipotónico. Cuando la secreción es muy rápida en la saliva definitiva aparecen más Na^+ y menos K^+ porque los sistemas de reabsorción y secreción secundaria no pueden mantener el ritmo de la secreción primaria. En consecuencia, la saliva puede tornarse isotónica o hipertónica.

El diámetro de los conductos estriados con frecuencia supera el del ácino secretor. Los conductos estriados están ubicados en el parénquima de las glándulas (son ***conductos intralobulillares***) pero pueden estar rodeados por una pequeña cantidad de tejido conjuntivo provisto de vasos sanguíneos y nervios orientados en forma paralela al eje longitudinal del conducto.

Los conductos excretores de mayor calibre están en el tejido conjuntivo interlobulillar e interlobular

Los conductos excretores mayores son las vías de excreción más importantes en cada una de las glándulas salivales principales y por último desembocan en la cavidad oral. El epitelio de los conductos excretores de calibre menor es simple cúbico. De a poco cambia a seudoestratificado cilíndrico o estratificado cúbico. A medida que aumenta el diámetro del conducto con frecuencia se ve un epitelio estratificado cilíndrico y cuando se acerca a la cavidad oral puede haber un epitelio

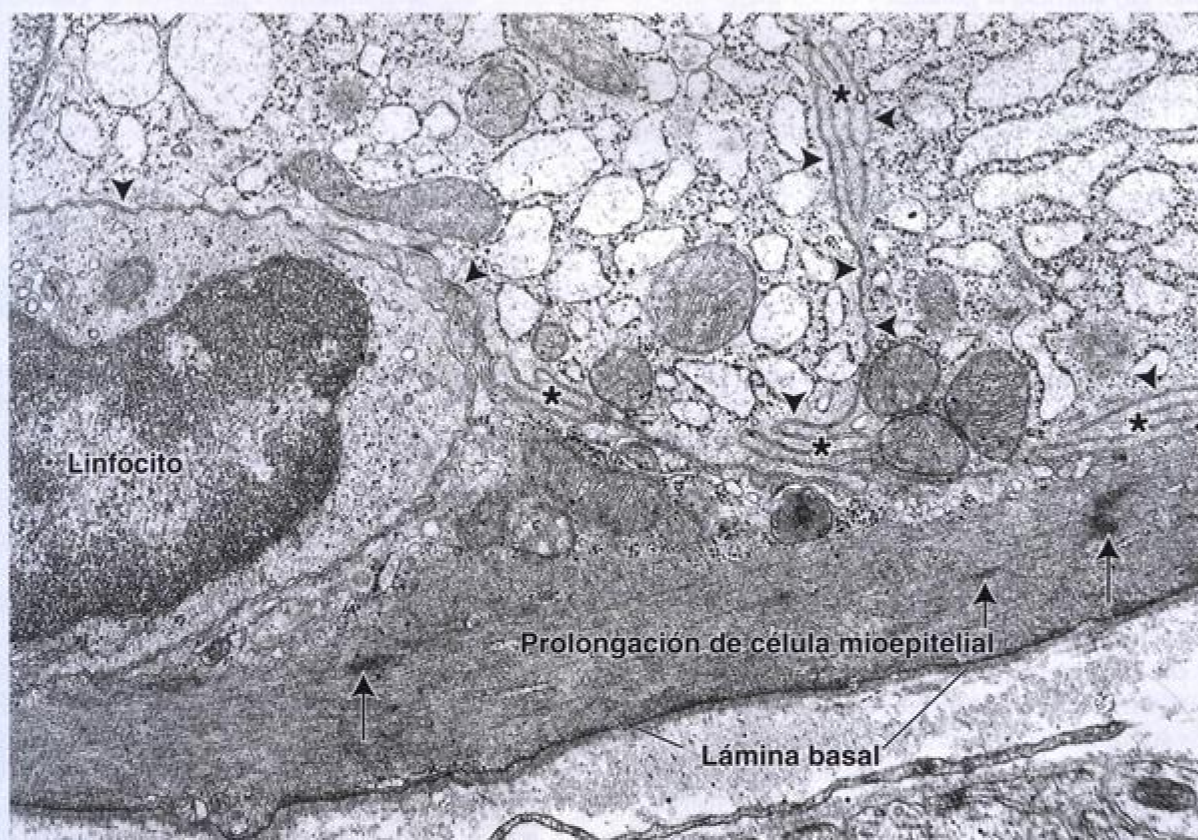


FIGURA 16.27. Microfotografía electrónica de la porción basal de un ácino. Esta microfotografía electrónica muestra la porción basal de dos células secretoras de una glándula submandibular. También se ve una prolongación de una célula mioepitelial. Obsérvese que la prolongación celular mioepitelial está ubicada del lado epitelial de la lámina basal. El citoplasma de la célula mioepitelial contiene filamentos contráctiles y densidades (*flechas*) semejantes a las que se ven en las células musculares lisas. La célula de la izquierda con el núcleo pequeño es un linfocito. Dado que ha emigrado a través de la lámina basal, también está dentro del compartimiento epitelial. *Puntas de flecha,* límites celulares; *asteriscos,* pliegues basolaterales. 15 000 ×.

estratificado plano. En su trayecto desde la glándula correspondiente el conducto parotídeo (de Stensen) y el conducto submandibular (de Wharton) transcurren en el tejido conjuntivo de la cara y el cuello, respectivamente, por cierta distancia antes de entrar en la mucosa oral.

Glándulas salivales principales

Glándula parótida

Las glándulas parótidas son completamente serosas

Las parótidas son las más grandes de las glándulas salivales principales. Son glándulas pares, serosas, situadas por debajo y por delante del oído, cuyo conducto excretor desemboca en la cavidad oral frente al segundo molar superior. Las unidades secretoras de la parótida son serosas y de cada una de ellas surge un conducto intercalar largo y estrecho. Los conductos estriados son mayores y más conspicuos (*fig. 16.28a*).

En la glándula parótida con frecuencia hay una gran cantidad de tejido adiposo; esta es una de sus características distintivas (lámina 48, p. 559). El nervio facial (par craneano VII) atraviesa la glándula y en los preparados de rutina teñidos con H-E a menudo aparecen cortes transversales grandes de este nervio que también pueden ser de ayuda para la identificación de la parótida. La fiebre urliana, vulgarmente conocida con el nombre de "paperas", es una infección virósica que produce inflamación de la glándula parótida y puede lesionar el nervio facial.

Glándula submandibular

Las submandibulares son glándulas mixtas que en los seres humanos están compuestas principalmente por ácinos serosos

Las glándulas submandibulares, que son órganos pares más o menos grandes, están ubicadas debajo del piso de la boca, una de cada lado, cerca de la mandíbula. De cada glándula parte un conducto excretor que sigue un trayecto oblicuo, de atrás hacia adelante y de afuera hacia adentro, hasta una papila situada en el piso de la boca justo lateral con respecto al ***frenillo*** de la lengua. Entre los ácinos, que son predominantemente serosos, suelen aparecer algunos ácinos mucosos coronados por semilunas serosas. Los conductos intercalares son menos abundantes que en la glándula parótida (fig. 16.28b y lámina 47, p. 557).

Glándula sublingual

Las sublinguales son pequeñas glándulas mixtas que en los seres humanos están formadas principalmente por ácinos mucosos

Las glándulas sublinguales, que son las más pequeñas de las glándulas salivales principales pares, están situadas en el piso de la boca en posición anterior con respecto a las glándulas submandibulares. Sus múltiples conductos excretores pequeños desembocan en los conductos submandibulares (de Wharton) y también en forma independiente en el piso de la cavidad oral. Algunos de los ácinos de predominio mucoso poseen semilunas serosas pero es muy raro hallar ácinos serosos puros (fig. 16.28c y lámina 49, p. 561). Los conductos intercalares y estriados son cortos, difíciles de encontrar y a veces inexistentes. Las unidades secretoras mucosas serían más tubulares que acinosas.

Saliva

La saliva comprende las secreciones combinadas de todas las glándulas salivales principales y accesorias

La mayor parte de la saliva es producida por las glándulas salivales. Una pequeña cantidad proviene del surco gingival, las criptas amigdalinas y la trasudación general del revestimiento epitelial de la cavidad oral. Una de las características singulares de la saliva es el volumen grande y variable que se produce. El volumen de saliva (por peso de tejido glandular) supera el de otras secreciones digestivas hasta en 40 veces. El gran volumen de saliva producido sin duda está relacionado con sus muchas funciones, de las cuales sólo algunas tienen que ver con la digestión.

La saliva cumple funciones protectoras y digestivas

Las glándulas salivales producen alrededor de 1 200 mL de saliva por día. La saliva tiene muchas funciones relacionadas con actividades metabólicas y no metabólicas. Estas son:

- Humedecer la mucosa oral.
- Humedecer los alimentos secos para contribuir a la deglución.
- Proveer un medio para los alimentos disueltos y en suspensión que estimulan químicamente los corpúsculos gustativos.
- Amortiguar el contenido de la cavidad oral a causa de su gran concentración de iones de bicarbonato.
- Digerir carbohidratos por la acción de la enzima digestiva α-amilasa que rompe los enlaces glucosídicos $\alpha(1\rightarrow4)$ y continúa su acción hasta llegar al estómago.
- Controlar la flora bacteriana de la cavidad oral a través de la acción de la ***lisozima*** (***muramidasa***), una enzima que degrada el ácido murámico en ciertas bacterias (p. ej., estafilococos).

La composición singular de la saliva se reseña en *cuadro 16.1*.

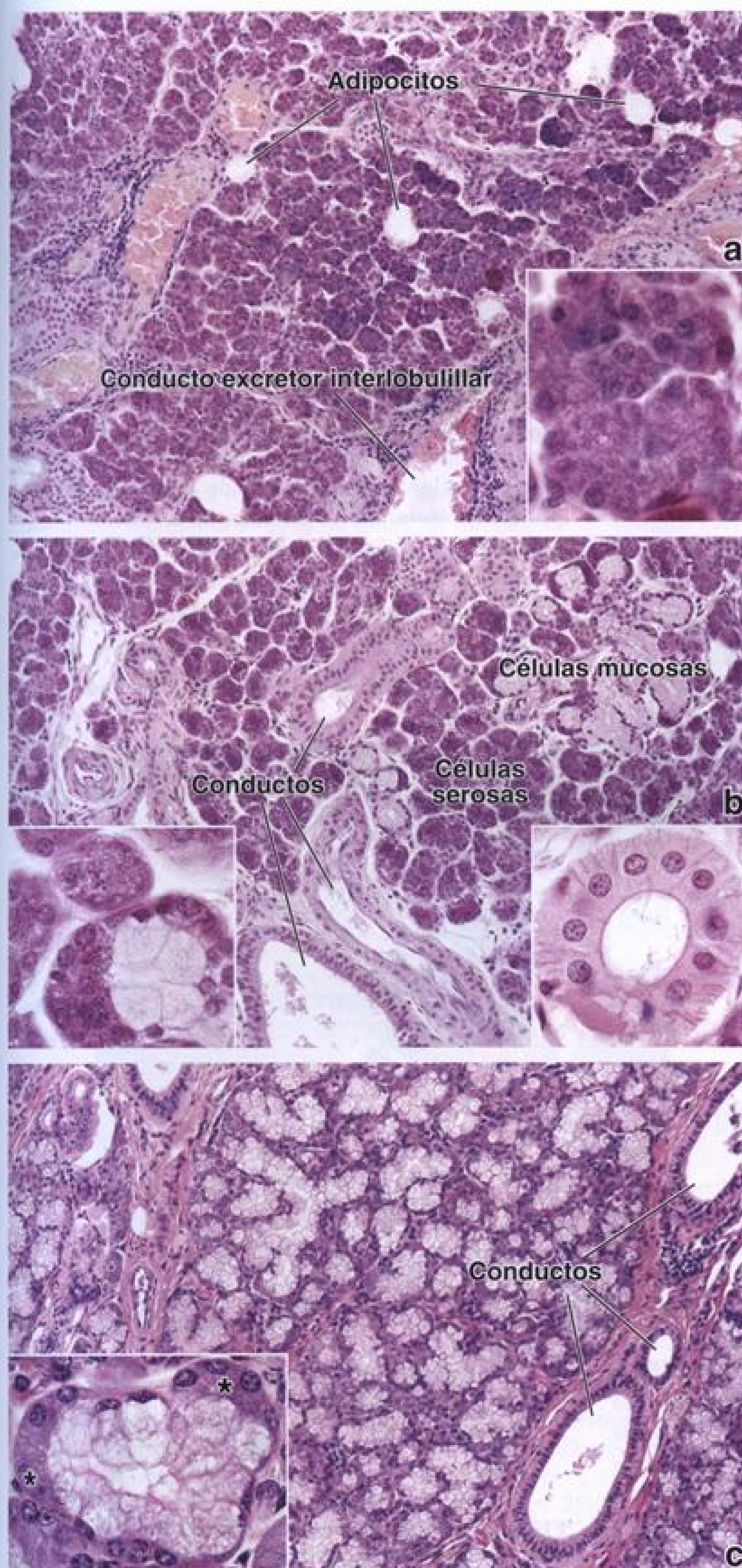


FIGURA 16.28. Microfotografías de las tres glándulas salivales principales. a. La glándula parótida humana está compuesta en su totalidad por ácinos serosos y sus conductos excretores. Es típico que también haya adipocitos distribuidos por toda la glándula. En la parte inferior de la figura se ve un conducto excretor interlobulillar dentro de un tabique de tejido conjuntivo. 120 ×. **Detalle.** Más aumento de las células serosas de los ácinos. 320 ×. **b.** Las glándulas submandibulares poseen ácinos tanto serosos como mucosos. En los seres humanos predomina el componente seroso. Los ácinos mucosos se distinguen fácilmente con este aumento escaso a causa de su tinción pálida. El resto del campo contiene principalmente ácinos serosos y diversos conductos (intercalares, estriados e interlobulillares). 120 ×. **Detalle izquierdo.** Más aumento de un ácino mucoso con dos semilunas serosas anexas. 360 ×. **Detalle derecho.** Más aumento de un conducto estriado. Estos conductos tienen un epitelio simple cilíndrico cuyas células exhiben estriaciones basales bien visibles. 320 ×. **c.** La glándula sublingual también tiene elementos serosos y mucosos. Aquí predominan los ácinos mucosos, que son conspicuos a causa de su tinción pálida. La inspección minuciosa de los ácinos mucosos con este aumento relativamente bajo permite comprobar que no son cuerpos esferoidales sino más bien estructuras tubulares o alargadas con ramificaciones. Por lo tanto, el ácino es bastante grande y no suele verse completo en el plano de un único corte. Los conductos excretores que aparecen con la frecuencia mayor en los cortes de la glándula sublingual son los conductos interlobulillares. 120 ×. **Detalle.** El componente seroso de la glándula consiste principalmente en semilunas (*asteriscos*), que son artefactos de la fijación convencional. 320 ×.

CUADRO 16.1 Composición de la saliva no estimulada

Componentes orgánicos	Media (mg/mL)
Proteínas	220,0
Amilasa	38,0
Mucina	2,7
Muramidasa (lisozima)	22,0
Lactoferrina	0,03
Sustancias de grupo ABO	0,005
EGF	3,4
sIgA	19,0
IgG	1,4
IgM	0,2
Glucosa	1,0
Urea	20,0
Ácido úrico	1,5
Creatinina	0,1
Colesterol	8,0
cAMP	7,0
Componentes inorgánicos	
Sodio	15,0
Potasio	80,0
Tiocianato	
Fumadores	9,0
No fumadores	2,0
Calcio	5,8
Fosfato	16,8
Cloro	50,0
Flúor	Vestigios (según lo incorporado)

Modificado de Jenkins GN. The Physiology and Biochemistry of the Mouth. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978.
sIgA, IgA secretora; *EGF*, factor de crecimiento epidérmico.

La saliva es una fuente de iones de calcio y fosfato indispensables para el desarrollo y el mantenimiento normales de los dientes

El calcio y el fosfato de la saliva son indispensables para la mineralización de los dientes que recién hacen erupción y para la reparación de las lesiones precursoras de caries en el esmalte de los dientes erupcionados. Además, la saliva cumple muchas otras funciones en lo que se refiere a la protección de los dientes. Ciertas proteínas de la saliva revisten los dientes con una cubierta protectora llamada ***película adquirida***. Los anticuerpos y otros agentes antibacterianos retrasan la acción bacteriana que de otro modo llevaría al deterioro dentario. Los pacientes cuyas glándulas salivales son irradiadas, como puede ocurrir en el tratamiento de los tumores de estas glándulas, no producen una cantidad normal de saliva y de manera característica adquieren caries generalizadas. Los fármacos anticolinérgicos que se usan para tratar algunas formas de enfermedad cardiaca también reducen mucho la secreción salival, lo que conduce a la formación de caries dentales.

La saliva tiene funciones inmunológicas

Como ya se mencionó, la saliva contiene anticuerpos: la ***inmunoglobulina A*** (***IgA***) salival. La IgA es sintetizada por los plasmocitos del tejido conjuntivo que rodea los ácinos secretores de las glándulas salivales y hacia la matriz conjuntiva se liberan tanto formas diméricas como monoméricas (*fig. 16.29*). Las células glandulares salivales sintetizan una glucoproteína secretora que se inserta en la membrana plasmática basal, donde actúa como receptor para la IgA dimérica.

Cuando la IgA dimérica se une al receptor el ***complejo de IgA secretora*** así formado sufre una endocitosis mediada por receptores y se transporta a través de la célula acinosa hasta la membrana plasmática apical, desde donde se libera hacia la luz en la forma de IgA secretora (sIgA). Este proceso de síntesis y secreción de inmunoglobulina A en esencia es idéntico al que ocurre en los segmentos más distales del tubo digestivo, donde la sIgA se transporta a través del epitelio simple cilíndrico absortivo del intestino delgado y del colon.

La saliva contiene agua, proteínas diversas y electrólitos

La saliva contiene principalmente agua, proteínas y glucoproteínas (enzimas y anticuerpos) y electrólitos.

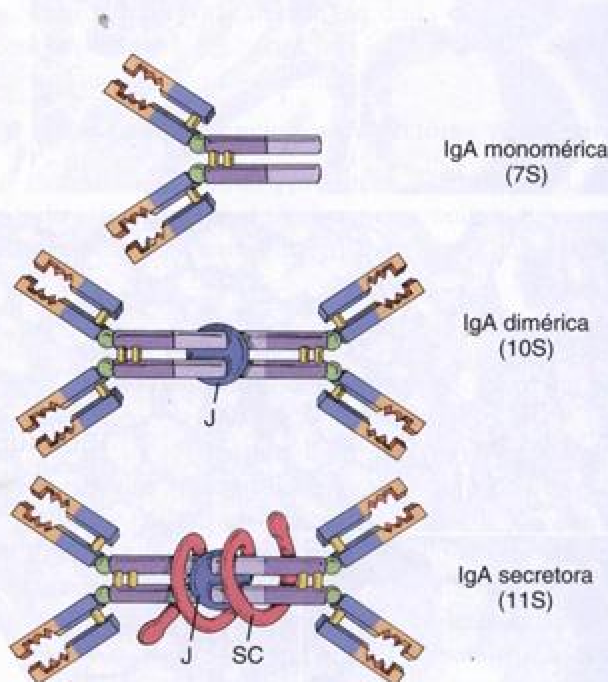


FIGURA 16.29. Diagrama de las diferentes formas de la inmunoglobulina A (IgA). En este diagrama se muestra el monómero de IgA (*arriba*). El dímero de IgA es un producto del plasmocito y contiene una cadena J (*J*) que conecta dos monómeros (*centro*). El componente secretor (*SC*), un producto de las células epiteliales, se añade al dímero para formar la IgA secretora (*sIgA*, *abajo*).

Recuadro 16.4 Correlación clínica: tumores de las glándulas salivales

Los tumores de las glándulas salivales suelen desarrolarse en las glándulas salivales principales (parótida, submandibular y sublingual); sin embargo, un porcentaje pequeño aparece en las glándulas accesorias ubicadas en la mucosa oral, el paladar, la úvula, el piso de la boca, la lengua, la faringe, la laringe y los senos paranasales. Alrededor del 80% de los tumores de las glándulas salivales son benignos y la mayoría se origina en la glándula parótida (*fig. 16.30a*). El paladar es el sitio más frecuente de tumores de las glándulas salivales accesorias.

El tumor benigno más común es el adenoma pleomorfo, que representa el 65% de todos los tumores de las glándulas salivales. Se caracteriza por tejido epitelial que contiene células canaliculares (de los conductos) y mioepiteliales entremezcladas con regiones que tienen el aspecto de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo (p. ej., la del cartílago). Estos tejidos símil conjuntivos son producidos por las células mioepiteliales (fig. 16.30 b).

La mayoría de los pacientes con tumores benignos se presentan con una tumefacción indolora de la glándula salival afectada. Dado el compromiso nervioso, también aparecen signos como trastornos sensitivos o debilidad muscular. Por ejemplo, en algunas personas con tumores parotídeos puede haber parálisis de los músculos de la cara o dolor facial persistente.

El tratamiento más frecuente consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Para los tumores de la glándula parótida a menudo es necesaria una parotidectomía total (extirpación completa de la glándula). Cuando el tumor es un cáncer también se aplica radioterapia posoperatoria. Las complicaciones del tratamiento quirúrgico de los tumores de la glándula parótida comprenden la disfunción del nervio facial y el síndrome de Frey (también llamado síndrome auriculotemporal).

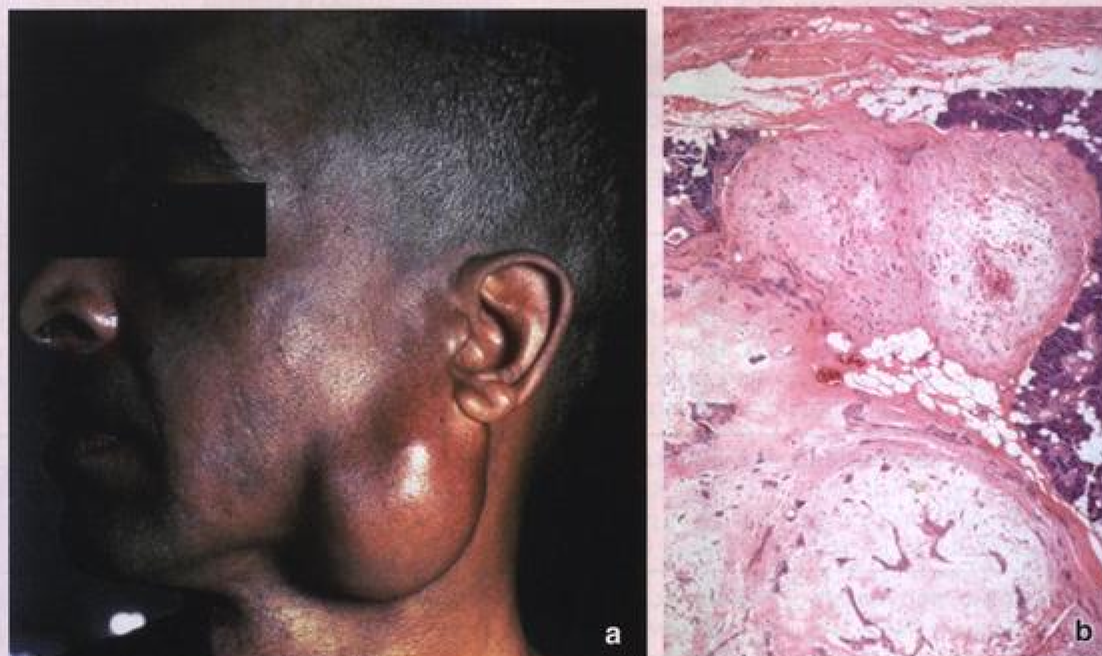


FIGURA 16.30. Adenoma pleomorfo de la glándula parótida. a. Esta fotografía muestra un paciente con una tumoración parotídea ubicada cerca del gonion (ángulo mandibular). **b.** En esta microfotografía de poco aumento se ven las características de un adenoma pleomorfo. Obsérvese que el tejido parotídeo normal (regiones basófilas de la derecha) está infiltrado por nódulos formados por un tejido de aspecto conjuntivo que se parece a la matriz extracelular del cartílago (regiones eosinófilas claras). 120 ×. (De Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, figs. 25-20 y 25-22.)

Posee una concentración alta de potasio que es aproximadamente 7 veces mayor que la de la sangre, una concentración de sodio que es de alrededor de la décima parte de la de la sangre, una concentración de bicarbonato que es 3 veces mayor que la de la sangre y cantidades significativas de calcio, fósforo, cloro, tiocianato y urea. Sus enzimas principales son la lisozima y la α-amilasa (véase cuadro 16.1).

17

Aparato digestivo II: esófago, estómago e intestino

■ GENERALIDADES DEL TUBO DIGESTIVO

La porción del tubo digestivo que se extiende desde el extremo proximal del esófago hasta el extremo distal del conducto anal está compuesta por una serie de órganos tubulares de diámetro variable. Estos órganos forman un tubo continuo que tiene la misma organización estructural básica en toda su longitud. Su pared está formada por cuatro capas bien definidas que desde la luz hacia afuera (*fig. 17.1*) son las siguientes:

- *Mucosa*, que consiste en un epitelio de revestimiento, una capa subyacente de tejido conjuntivo denominada ***lámina propia*** y la ***muscular de la mucosa*** compuesta por músculo liso.
- *Submucosa*, que está compuesta por tejido conjuntivo denso no modelado.
- *Muscular externa*, que en la mayoría de los sitios está formada por dos capas de tejido muscular liso.
- *Serosa*, una membrana que consiste en un epitelio simple plano (mesotelio) y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Donde la pared del tubo está adherida o fijada directamente a las estructuras contiguas (p. ej., la pared del cuerpo o ciertos órganos retroperitoneales) en lugar de serosa hay una ***adventicia*** compuesta únicamente por tejido conjuntivo.

Mucosa

La estructura del esófago, el estómago y los intestinos delgado y grueso difiere de manera considerable y

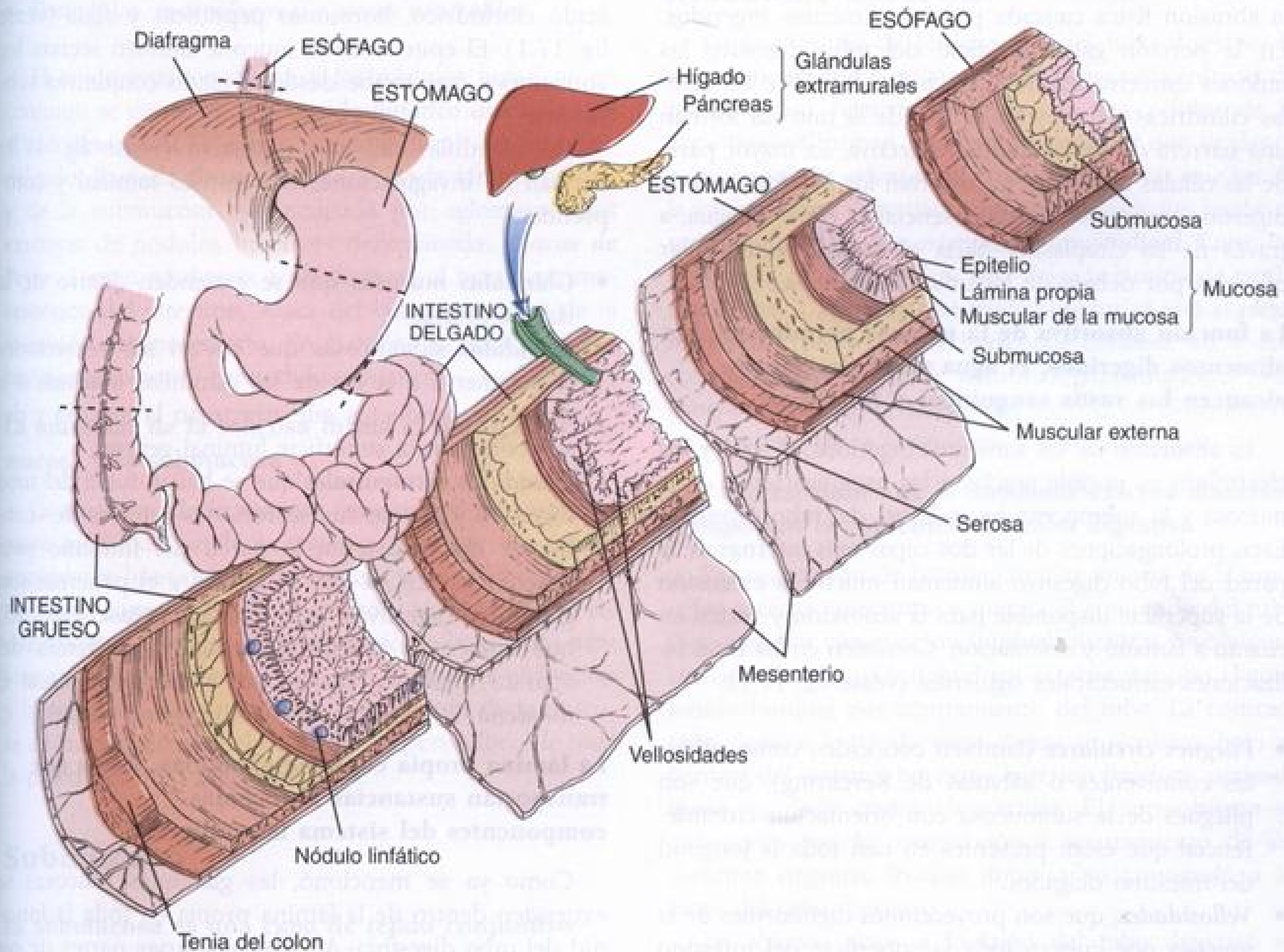


FIGURA 17.1. Diagrama de la organización general del tubo digestivo. En este diagrama combinado se ilustra la estructura de la pared del tubo digestivo en cuatro órganos representativos: esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Obsérvese que las vellosidades, una característica típica del intestino delgado, faltan en otras partes del tubo digestivo. En toda la longitud del tubo hay glándulas en la mucosa, aunque son muy escasas en el esófago y la cavidad oral. En el esófago y en el duodeno hay glándulas en la submucosa. Las glándulas extramurales (hígado y páncreas) vacían sus secreciones en el duodeno. En la lámina propia de todo el tubo digestivo hay tejido linfático difuso y nódulos linfáticos (aquí sólo se muestran en el intestino grueso). Los nervios, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos alcanzan el tubo digestivo a través del mesenterio o a través del tejido conjuntivo contiguo (como ocurre en los órganos retroperitoneales).

casi todas las diferencias se hallan en la mucosa. El epitelio varía a todo lo largo del tubo digestivo y está adaptado a las funciones específicas de cada uno de los órganos digestivos. Las características histológicas de las capas que forman la pared de cada órgano se describirán después en relación con las regiones específicas del tubo digestivo. La mucosa cumple tres funciones principales: ***protección***, ***absorción*** y ***secreción***.

El epitelio de la mucosa sirve como barrera que separa la luz del tubo digestivo del resto del organismo

La barrera epitelial separa el medio luminal del tubo, que es equivalente al exterior del organismo, de los tejidos y órganos corporales. Además, la barrera contribuye a la protección del cuerpo contra la entrada de antígenos, agentes patógenos y otras sustancias nocivas. En el esófago un epitelio estratificado plano protege contra la abrasión física causada por los alimentos ingeridos. En la porción gastrointestinal del tubo digestivo las uniones estrechas (zonulae occludentes) entre las células cilíndricas del epitelio simple de la mucosa forman una barrera de permeabilidad selectiva. La mayor parte de las células epiteliales transportan los productos de la digestión y otras sustancias esenciales, como el agua, a través de su citoplasma hacia el espacio extracelular que está por debajo de las uniones estrechas.

La función absortiva de la mucosa permite que los alimentos digeridos, el agua y los electrólitos alcancen los vasos sanguíneos y linfáticos

La absorción de los alimentos digeridos, el agua y los electrólitos es posible gracias a las prolongaciones de la mucosa y la submucosa hacia la luz del tubo digestivo. Estas prolongaciones de las dos capas más internas de la pared del tubo digestivo aumentan mucho la extensión de la superficie disponible para la absorción y varían en cuanto a tamaño y orientación. Consisten en las especializaciones estructurales siguientes (véase fig. 17.1):

- ***Pliegues circulares*** (también conocidos como válvulas conniventes o válvulas de Kerckring), que son pliegues de la submucosa con orientación circunferencial que están presentes en casi toda la longitud del intestino delgado.
- ***Vellosidades***, que son proyecciones digitiformes de la mucosa que cubren toda la superficie del intestino delgado, el sitio principal de absorción de los productos de la digestión.
- ***Microvellosidades***, que son proyecciones microscópicas muy juntas de la superficie apical de las células absortivas intestinales que aumentan adicionalmente la extensión de la superficie disponible para la absorción.

Además el ***glucocáliz***, que consiste en glucoproteínas que se proyectan desde la membrana plasmática apical de las células epiteliales absortivas, provee superficie adicional para la adsorción y contiene enzimas secretadas por las células absortivas que son indispensables para los pasos finales de la digestión de las proteínas y los carbohidratos. El epitelio absorbe en forma selectiva los productos de la digestión tanto para sus propias células como para que sean transportados hacia el sistema vascular para su distribución en otros tejidos.

La función secretora de la mucosa provee lubricación y suministra enzimas digestivas, hormonas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo

La secreción está a cargo principalmente de glándulas distribuidas a todo lo largo del tubo digestivo. Los diversos productos de secreción consisten en moco para la lubricación protectora y para la amortiguación iónica del revestimiento de la pared, además de sustancias que contribuyen a la digestión, como enzimas, ácido clorhídrico, hormonas peptídicas y agua (véase fig. 17.1). El epitelio de la mucosa también secreta los anticuerpos que recibe desde el tejido conjuntivo subyacente.

Las glándulas del tubo digestivo (véase fig. 17.1) derivan de invaginaciones del epitelio luminal y comprenden:

- ***Glándulas mucosas*** que se extienden dentro de la lámina propia.
- ***Glándulas submucosas*** que envían sus secreciones directamente a la luz de las glándulas mucosas o a través de conductos que atraviesan la mucosa y desembocan en la superficie luminal general.
- ***Glándulas extramurales*** que se hallan fuera del tubo digestivo y envían sus secreciones a través de conductos que atraviesan la pared del intestino para desembocar en su luz. El hígado y el páncreas son glándulas digestivas extramurales (véase cap. 18) que aumentan mucho la capacidad secretora del aparato digestivo. Envían sus secreciones hacia el ***duodeno***, la primera parte del intestino delgado.

La lámina propia contiene glándulas, vasos que transportan sustancias absorbidas y componentes del sistema inmunitario

Como ya se mencionó, las glándulas mucosas se extienden dentro de la lámina propia en toda la longitud del tubo digestivo. Además, en varias partes de ese tubo (p. ej., el esófago y el conducto anal) la lámina propia contiene acumulaciones de glándulas mucosecretoras. En general lubrican la superficie epitelial para proteger la mucosa de las agresiones mecánicas y químicas. Estas glándulas se describirán más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

En los segmentos del tubo digestivo en los que se produce la absorción, sobre todo en los intestinos delgado y grueso, los productos de la digestión absorbidos

se difunden hacia los vasos sanguíneos y linfáticos de la lámina propia para su distribución. Los capilares sanguíneos típicamente son fenestrados y recolectan la mayoría de los metabolitos absorbidos. En el intestino delgado los capilares linfáticos son abundantes y reciben una parte de los lípidos y las proteínas absorbidos.

En la lámina propia los tejidos linfáticos funcionan como una barrera inmunológica integrada que protege contra los agentes patógenos y otras sustancias antigénicas que podrían atravesar la mucosa desde la luz del tubo digestivo. El tejido linfático está representado por:

- *Tejido linfático difuso*, que consiste en linfocitos y plasmocitos abundantes ubicados en la lámina propia y linfocitos que se hallan temporalmente en los espacios intercelulares del epitelio.
- *Nódulos linfáticos* con centros germinativos bien desarrollados.
- *Eosinófilos*, *macrófagos* y a veces *neutrófilos*.

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos en conjunto se conocen como ***tejido linfático asociado con el intestino*** (*GALT*). En la porción distal del intestino delgado, llamada ***íleon***, gran parte de la lámina propia y de la submucosa está ocupada por aglomeraciones extensas de nódulos linfáticos denominadas ***placas de Peyer***. Tienen tendencia a ubicarse en el borde antimesentérico del intestino, o sea del lado opuesto al de la inserción del mesenterio. En el apéndice cecal también hay acumulaciones de nódulos linfáticos.

La muscular de la mucosa forma el límite entre la mucosa y la submucosa

La ***muscular de la mucosa*** (***muscularis mucosae***), la parte más externa de la mucosa, consiste en células musculares lisas dispuestas en una capa circular interna y una capa longitudinal externa. La contracción de este músculo produce el movimiento de la mucosa para formar crestas y depresiones que facilitan la absorción y la secreción. Este movimiento focalizado de la mucosa es independiente del movimiento peristáltico de toda la pared del tubo digestivo.

Submucosa

La submucosa es una capa de tejido conjuntivo denso no modelado que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, un plexo nervioso y a veces glándulas

La submucosa contiene los vasos sanguíneos de mayor calibre que envían ramas hacia la mucosa, la muscular externa y la serosa. En la submucosa también hay vasos linfáticos y un plexo nervioso. La extensa red nerviosa de la submucosa contiene fibras sensitivas viscerales de origen mayoritariamente simpático, ganglios parasimpáticos (terminales) y fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares y posganglionares. Los somas de las neuronas ganglionares parasimpáticas y sus fibras nerviosas posganglionares forman el ***sistema nervioso entérico***, la tercera división del sistema nervioso autónomo. Este sistema tiene primariamente a su cargo la inervación de las capas musculares lisas del tubo digestivo y puede funcionar de manera totalmente independiente del sistema nervioso central. En la submucosa la red de fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares constituyen el ***plexo submucoso*** (***plexo de Meissner***).

Como ya se mencionó, en algunos sitios a veces aparecen glándulas en la submucosa. Por ejemplo, se encuentran presentes en el esófago y en la porción inicial del duodeno. En los cortes histológicos la presencia de estas glándulas con frecuencia ayuda a identificar una región o segmento específico del tubo digestivo.

Muscular externa

En la mayoría de los órganos del tubo digestivo la ***muscular externa*** consiste en dos capas concéntricas de músculo liso relativamente gruesas. Las células de la capa interna forman una espiral apretada que se denomina ***capa con orientación circular***, mientras que las de la capa externa describen una espiral laxa que recibe el nombre de ***capa con orientación longitudinal***. Entre las dos capas musculares hay una delgada lámina de tejido conjuntivo. Dentro de este tejido conjuntivo está el ***plexo mientérico*** (***plexo de Auerbach***) que contiene los somas (células ganglionares) de neuronas parasimpáticas posganglionares y de neuronas del sistema nervioso entérico así como vasos sanguíneos y vasos linfáticos.

Las contracciones de la muscular externa mezclan e impulsan el contenido del tubo digestivo

La contracción de la capa circular interna de la muscular externa comprime y mezcla el contenido del tubo digestivo por constricción luminal mientras que la contracción de la capa longitudinal externa impulsa el contenido luminal por acortamiento del tubo. La contracción rítmica lenta de estas capas musculares bajo el control del sistema nervioso entérico produce ***peristaltismo***, es decir ondas contráctiles. El peristaltismo se caracteriza por la constricción y acortamiento de los distintos órganos, lo que impulsa su contenido a lo largo del tubo digestivo.

En algunos sitios a lo largo del tubo digestivo se observan variaciones en la muscular externa. Por ejemplo, en la pared de la porción proximal del esófago (esfínter faringoesofágico) y alrededor del conducto anal (esfínter anal externo) hay músculo estriado que forma parte de la muscular externa. En el estómago aparece una tercera capa muscular lisa de orientación oblicua, profunda con respecto a la capa circular. Por último, en el intestino grueso parte de la capa muscular lisa longitudinal está engrosada para formar tres bandeletas longitudi-

nales bien definidas y equidistantes que se llaman ***tenias del colon***. Durante la contracción las tenias facilitan el acortamiento del tubo para mover su contenido.

La capa de músculo liso circular forma esfínteres en sitios específicos a lo largo del tubo digestivo

En varios puntos a lo largo del tubo digestivo la capa muscular circular está engrosada para formar ***esfínteres*** o ***válvulas***. Desde la orofaringe hasta el extremo distal del tubo estas estructuras son las siguientes:

- *Esfínter faringoesofágico*. En realidad, la parte más baja del músculo cricofaríngeo se conoce en fisiología como esfínter esofágico superior. Este esfínter impide la entrada de aire en el esófago. El esfínter esofágico inferior crea una diferencia de presiones entre el esófago y el estómago que impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.
- *Esfínter pilórico*. Ubicado en el límite entre la región antropilórica del estómago y la primera porción del duodeno (esfínter gastroduodenal), controla la liberación del ***quimo***, que es el contenido gástrico con digestión parcial, hacia el duodeno.
- *Válvula ileocecal*. Situada en el límite entre los intestinos delgado y grueso, impide el reflujo del contenido del colon con su gran abundancia de bacterias hacia el íleon distal, que normalmente tiene poca cantidad de bacterias.
- *Esfínter anal interno*. Este esfínter, el más distal de todos, rodea el conducto anal e impide el paso de la materia fecal desde el recto no distendido.

Serosa y adventicia

La capa más externa del tubo digestivo es la serosa o la adventicia

La ***serosa*** es una membrana compuesta por una capa de epitelio simple plano llamado ***mesotelio*** y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Corresponde al peritoneo visceral de los anatomistas. La serosa es la capa más superficial de las partes del tubo digestivo que están suspendidas en la cavidad peritoneal. Por lo tanto, la serosa es continua tanto con el ***mesenterio*** como con el revestimiento de la pared abdominal (peritoneo parietal).

Vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre y troncos nerviosos atraviesan la serosa (desde el mesenterio) para alcanzar la pared del tubo digestivo. En el tejido conjuntivo de la serosa (y del mesenterio) puede aparecer una gran cantidad de adipocitos.

Hay partes del tubo digestivo que no poseen una serosa, por ejemplo la porción torácica del esófago y porciones de estructuras abdominales y pelvianas que están fijadas a la pared de la cavidad (duodeno, colon ascendente y descendente, recto y conducto anal). Estas estructuras están adheridas a la pared abdominal y pelviana por un tejido conjuntivo, la ***adventicia***, que se mezcla con el conjuntivo propio de la pared de la cavidad correspondiente.

ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular fijo que conduce alimentos y líquido desde la faringe hacia el estómago

El esófago atraviesa la base del cuello y el mediastino, sitios en los que está fijado a las estructuras contiguas por tejido conjuntivo. Cuando se introduce en la cavidad abdominal queda libre por una distancia corta (alrededor de 1 a 2 cm). La longitud total del esófago es de unos 25 cm. En el corte transversal (*fig. 17.2*) la luz en su estado normal colapsado tiene un aspecto ramificado a causa de los pliegues longitudinales de la mucosa. Cuando el bolo alimentario atraviesa el esófago la luz se expande sin producir lesión de la mucosa.

La ***mucosa*** que tapiza el esófago en toda su longitud posee un epitelio estratificado plano no queratinizado (*fig. 17.3* y lámina 50, p. 603). Sin embargo, en muchos animales el epitelio está queratinizado, lo que refleja una dieta consistente en alimentos toscos. En los seres humanos las células superficiales pueden exhibir algunos gránulos de queratohialina pero normalmente no hay queratinización. La lámina propia subyacente es similar a la del resto del tubo digestivo; hay tejido linfático difuso distribuido en toda su extensión con frecuencia existen nódulos linfáticos en las cercanías de los conductos de las glándulas mucosas esofágicas (que se describirán después). La parte más periférica de la mucosa, que corresponde a la muscular de la mucosa, está compuesta por músculo liso de orientación longitudinal que comienza más o menos a la altura del cartílago cricoides. Es extraordinariamente gruesa en la porción proximal del esófago y se supone que contribuye al acto de la deglución.

La ***submucosa*** consiste en un tejido conjuntivo denso no modelado que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de mayor calibre, fibras nerviosas y células ganglionares. Las fibras nerviosas y las células ganglionares forman el plexo submucoso (plexo de Meissner). Aquí también hay glándulas (que se describirán luego). Además, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos están presentes sobre todo en las porciones superior e inferior del esófago, donde las glándulas submucosas son más predominantes.

La ***muscular externa*** se divide en dos estratos musculares: una capa circular interna y una capa longitudinal externa (lámina 50, fig. 1, p. 603). Es diferente de la muscular externa del resto del tubo digestivo porque su tercio superior es de músculo estriado, una continuación del músculo de la faringe. En la muscular



FIGURA 17.2. Microfotografía de un corte transversal del esófago. Esta microfotografía con poco aumento muestra un corte del esófago teñido con H-E en el que se ve el plegamiento típico de la superficie interna que le imparte un aspecto irregular a la luz. La mucosa consiste en un epitelio estratificado plano bastante grueso, una capa delgada de lámina propia con nódulos linfáticos ocasionales y una muscular de la mucosa. En la submucosa hay glándulas mucosecretoras; sus conductos excretores, que desembocan en la luz del esófago, no son visibles en este corte. Por fuera de la submucosa, en esta parte del esófago hay una muscular externa gruesa formada por una capa interna de músculo liso de disposición circular y una capa externa de células musculares lisas orientadas longitudinalmente. Justo por fuera de la muscular externa se ve la adventicia. 8 ×.

externa del tercio medio del esófago se mezclan y entretejen haces de músculo estriado y músculo liso; la muscular externa del tercio inferior está compuesta exclusivamente por músculo liso, como en el resto del tubo digestivo. Entre las capas musculares externa e interna hay un plexo nervioso que se denomina plexo mientérico (plexo de Auerbach). Al igual que en el plexo submucoso (plexo de Meissner), aquí hay fibras nerviosas y células ganglionares. Este plexo inerva la muscular externa y estimula la actividad peristáltica.

Como ya se mencionó, el esófago está fijado a las estructuras contiguas en casi toda su longitud; por lo tanto, su capa más externa consiste en una adventicia de tejido conjuntivo laxo. Luego de su introducción en la cavidad abdominal, el breve resto del tubo que queda antes de su desembocadura en el estómago está cubierto por una serosa que corresponde al peritoneo visceral.

Las glándulas mucosas y submucosas del esófago secretan moco para lubricar y proteger la superficie luminal

Las glándulas que hay en la pared del esófago son de dos tipos. Ambos tipos secretan moco pero su ubicación es diferente.

- Las ***glándulas esofágicas propiamente dichas*** están en la submucosa, dispersas en toda la longitud del esófago pero un poco más concentradas en la mitad superior. Son glándulas tubuloacinosas compuestas y pequeñas (*fig. 17.4*) cuyo conducto excretor está formado por un epitelio estratificado plano y suele ser obvio cuando aparece en los cortes porque tiene un aspecto dilatado.
- Las ***glándulas esofágicas cardiales*** se denominan así por su similitud con las glándulas cardiales del estómago y aparecen en la lámina propia de la mucosa. Están presentes en la porción terminal del esófago y con frecuencia, aunque no siempre, en la porción inicial del tercio esofágico superior.

El moco producido por las glándulas esofágicas propiamente dichas es apenas ácido y tiene la función de lubricar la superficie luminal. Dado que la secreción es bastante viscosa, en los conductos excretores se producen quistes temporales. Las glándulas esofágicas cardiales producen un moco neutro. Las que están cerca del estómago protegen el esófago del reflujo del contenido gástrico. Sin embargo, en ciertas condiciones su eficacia no es completa y el reflujo excesivo produce ***pirosis***, una

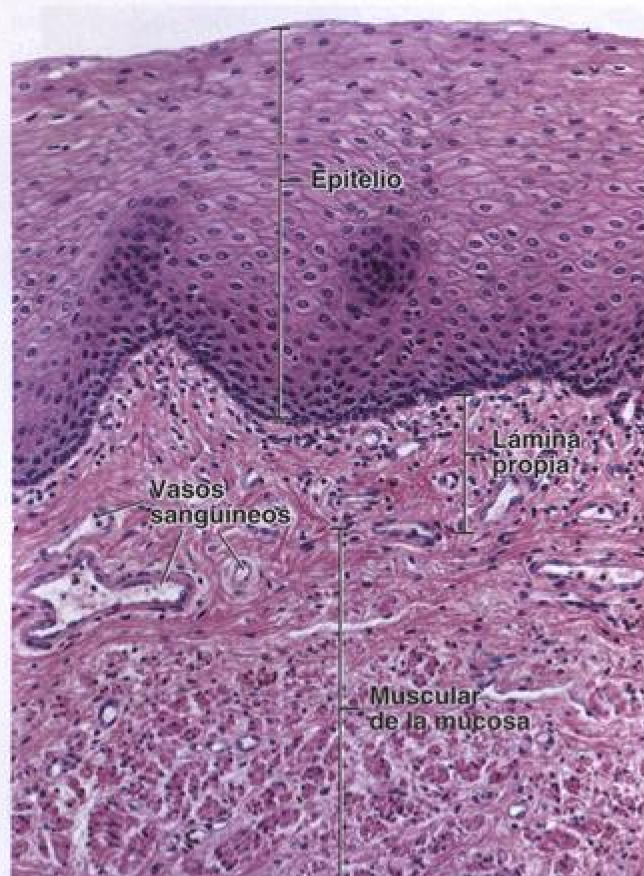


FIGURA 17.3. Microfotografía de un corte de la mucosa esofágica. Esta microfotografía con más aumento muestra la mucosa de la pared del esófago en un preparado teñido con H-E. Está compuesta por un epitelio estratificado plano, una lámina propia y una muscular de la mucosa. El límite entre el epitelio y la lámina propia es nítido aunque irregular a causa de las papilas de tejido conjuntivo que lo empujan. El estrato basal del epitelio se tiñe con intensidad y aparece como una banda oscura porque las células basales son más pequeñas y tienen una relación nucleocitoplasmática elevada. Obsérvese que el tejido conjuntivo laxo de la lámina propia es muy celular y contiene muchos linfocitos. La parte más periférica de la mucosa corresponde a la muscular de la mucosa que se distribuye en dos capas (circular interna y longitudinal externa) con una orientación similar a la de las capas de la muscular externa. 240 ×.

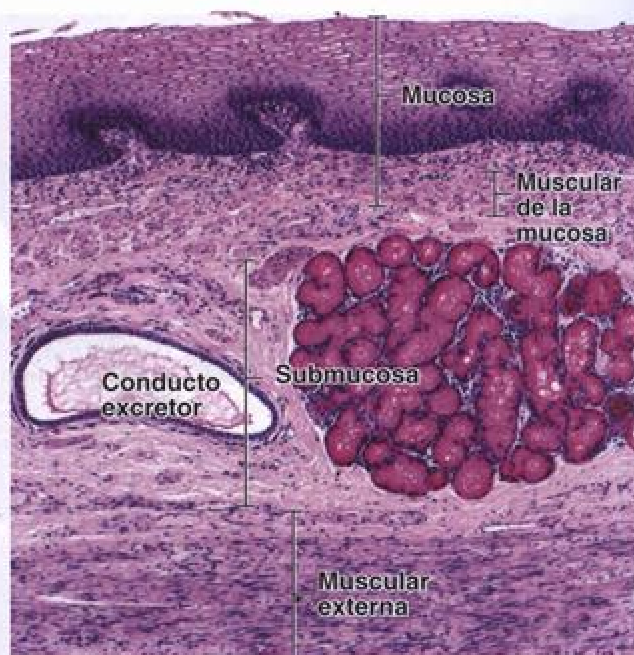


FIGURA 17.4. Microfotografía de una glándula submucosa del esófago. Esta microfotografía es de un corte de esófago teñido con mucicarmín. En la submucosa se ven una glándula esofágica (teñida de rojo intenso por el carmín) y un conducto excretor contiguo. Estas pequeñas glándulas tubuloacinosas compuestas producen el moco que lubrica la superficie epitelial del esófago. Obsérvese el moco teñido dentro del conducto excretor. El resto de la submucosa consiste en tejido conjuntivo denso no modelado. La capa interna de la muscular externa (*abajo*) está compuesta por músculo liso de disposición circular. 110 ×.

sensación de ardor en el estómago que asciende por el esófago y se percibe en la profundidad del tórax.

El músculo de la pared esofágica está inervado por los sistemas nerviosos somático y autónomo

El músculo estriado de la parte superior del esófago está inervado por neuronas motoras somáticas del ***nervio vago*** (par craneano X) ubicadas en el núcleo ambiguo. El músculo liso de la parte inferior es inervado por neuronas motoras viscerales del mismo nervio (par craneano X) ubicadas en el núcleo motor dorsal. Estas neuronas motoras establecen sinapsis con neuronas posganglionares cuyos somas están localizados en la pared del esófago.

ESTÓMAGO

El estómago es una región dilatada del tubo digestivo que se encuentra justo debajo del diafragma. Recibe el bolo de alimento macerado desde el esófago. La mezcla y la digestión parcial de los alimentos en el estómago por la acción de sus secreciones producen una mezcla líquida espesa denominada quimo. El quimo pasa luego al intestino delgado para continuar el proceso de digestión y absorción.

Desde el punto de vista histológico el estómago se divide en tres regiones de acuerdo con el tipo de glándula que contiene cada una

Los anatomistas subdividen el estómago en cuatro regiones. El ***cardias*** rodea el orificio de desembocadura del esófago, el ***fundus*** o ***techo*** se extiende por encima de un plano horizontal que atraviesa el orificio esofágico inferior, el ***cuerpo*** está ubicado por debajo de este plano

y la *región pilórica* o *antropilórica* es la porción con forma de embudo que termina en el *píloro*, el estrecho esfínter distal en el límite entre el estómago y el duodeno. Los histólogos también subdividen el estómago, pero sólo en tres regiones (*fig. 17.5*). Estas subdivisiones no tienen su fundamento en una distribución topográfica sino en los tipos de glándulas que aparecen en la mucosa gástrica. Las regiones histológicas son las siguientes:

- *Región cardial* (*cardias*), la parte cercana al orificio esofágico que contiene las ***glándulas cardiales*** (*fig. 17.6* y lámina 51, p. 605).
- *Región pilórica* (*antro*), la parte proximal con respecto al esfínter pilórico que contiene las ***glándulas pilóricas*** o ***antrales***.
- *Región fúndica* (*fundus*), la parte más grande del estómago que está situada entre el cardias y el antro pilórico y contiene las ***glándulas fúndicas*** o ***gástricas*** (véase fig. 17.6).

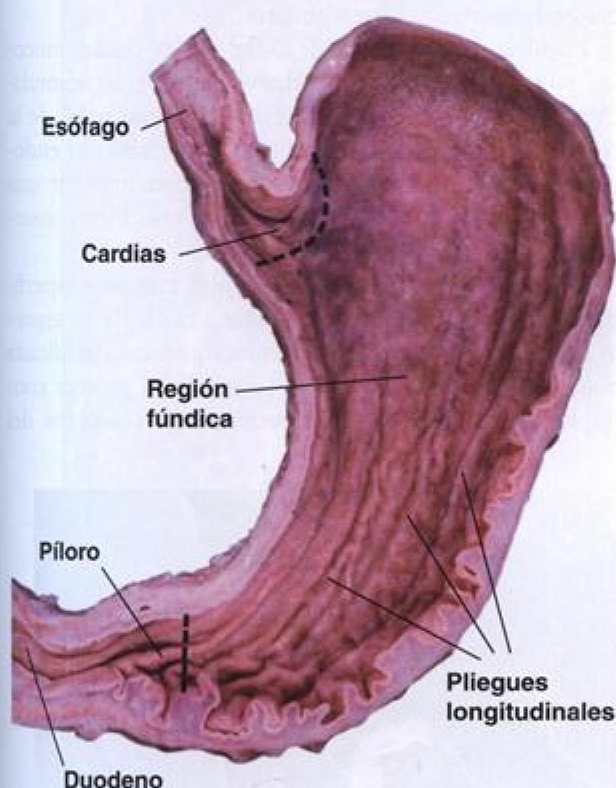


FIGURA 17.5. Fotografía de un estómago humano hemiseccionado. Esta fotografía muestra la superficie mucosa de la pared posterior del estómago. Se ven abundantes pliegues longitudinales (*rugae*) que permiten la distensión del órgano cuando este se llena. Las divisiones histológicas del estómago son diferentes de las anatómicas. Las primeras tienen su fundamento en los tipos de glándulas que hay en la mucosa. Desde el punto de vista histológico la porción del estómago contigua a la desembocadura del esófago es la región cardial (*cardias*) en la que se hallan las glándulas cardiales. Sus límites están marcados de manera aproximada por una *línea de puntos*. Una región apenas más grande que conduce hacia el esfínter pilórico, llamada región antropilórica (*píloro*), contiene las glándulas pilóricas. Otra *línea de puntos* señala su límite aproximado. El resto del estómago, la región fúndica (*fundus*), queda comprendido entre las dos *líneas de puntos* y contiene las glándulas fúndicas (gástricas).

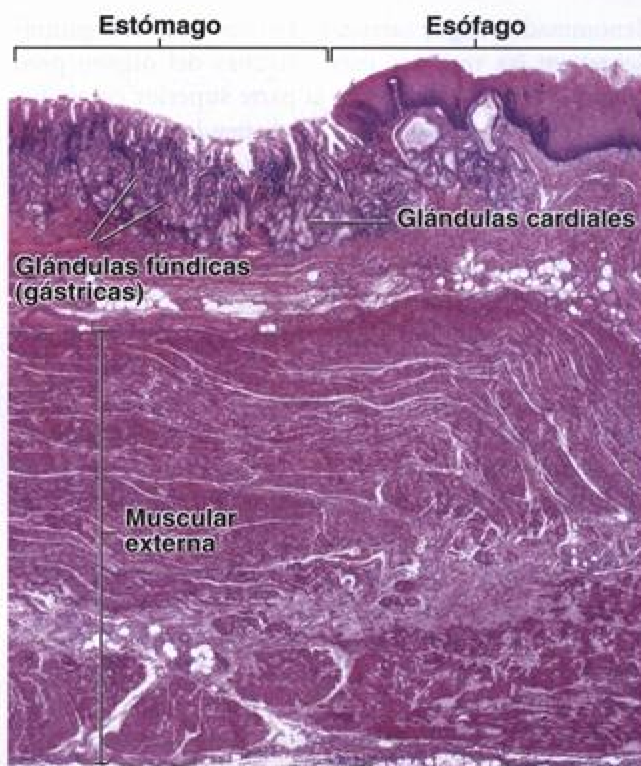


FIGURA 17.6. Microfotografía de la transición esofagogástrica. Esta microfotografía con poco aumento muestra la transición entre el esófago y el estómago. En la transición esofagogástrica la terminación del epitelio estratificado plano del esófago es súbita y da comienzo el epitelio simple cilíndrico de la mucosa gástrica. La superficie del estómago contiene múltiples depresiones bastante profundas llamadas fovéolas o fositas gástricas que están formadas por el epitelio superficial. Las glándulas que se encuentran en las cercanías del esófago, o sea las glándulas cardiales, desembocan en el fondo de estas fositas. Las glándulas fúndicas (gástricas) también desembocan en la base de las fositas gástricas y pueden verse en el resto de la mucosa. Obsérvese la muscular externa relativamente gruesa. 40 ×.

Mucosa gástrica

Los pliegues longitudinales de la submucosa permiten la distensión del estómago cuando se llena

El estómago conserva en toda su extensión el mismo modelo estructural general que consiste en una mucosa, una submucosa, una muscular externa y una serosa. La inspección de la superficie interna del estómago vacío permite descubrir varios pliegues longitudinales

denominados ***rugae*** (arrugas gástricas) que son prominentes en las regiones más estrechas del órgano pero están poco desarrollados en la parte superior (véase fig. 17.5). Cuando el estómago se distiende por completo los pliegues, que están compuestos por la mucosa y la submucosa subyacente, prácticamente desaparecen. Los pliegues no modifican la extensión de la superficie total sino que sirven para adaptar las capas luminales a la expansión y el llenado del estómago.

Al examinar la superficie interna del estómago con una lupa se detectan surcos o hendiduras poco profundas que dividen la mucosa en pequeñas regiones sobresalientes irregulares denominadas ***regiones mamiladas*** o sólo ***mamelones***. Estos osurcos acrecientan en pequeña medida la extensión de la superficie de la mucosa para la secreción.

Con un aumento mayor en la superficie de la mucosa se discierne una gran cantidad de orificios. Estos orificios corresponden a las ***fovéolas***, ***fositas*** o ***criptas gástricas***, que se ven muy bien con el microscopio electrónico de barrido (*fig. 17.7*). Las glándulas fúndicas desembocan en el fondo de estas fositas gástricas.

Células mucosas superficiales tapizan la superficie interna del estómago y las fositas gástricas

El epitelio que reviste la superficie general de la mucosa del estómago y las fositas gástricas es simple cilíndrico. Las células cilíndricas reciben el nombre de ***células mucosas superficiales***. Cada célula posee una gran dilatación apical llena de ***gránulos de mucinógeno*** y en su conjunto todo el epitelio forma una superficie secretora (*fig. 17.8*). La dilatación por el cúmulo de gránulos ocupa la mayor parte del volumen celular. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) de manera característica aparece vacía porque el mucinógeno se pierde durante la fijación y la deshidratación. Sin embargo, cuando el mucinógeno se conserva con la fijación adecuada los gránulos se tiñen intensamente con azul de toluidina y con la técnica del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff). La tinción con azul de toluidina refleja la presencia de muchos grupos aniónicos fuertes en la glucoproteína mucina, entre los cuales se destaca el bicarbonato.

El núcleo y el aparato de Golgi de las células mucosas superficiales están situados debajo de la acumulación de gránulos de mucinógeno. La región basal de la célula contiene pequeñas cantidades de retículo endoplasmático rugoso (RER) que le pueden impartir una basofilia leve al citoplasma de las muestras bien conservadas.

La secreción mucosa de las células mucosas superficiales se conoce como ***moco visible*** a causa de su aspecto turbio. Forma una gruesa cubierta viscosa gelificada que se adhiere a la superficie epitelial y la protege contra la abrasión de los componentes más ásperos del





FIGURA 17.7. Superficie mucosa del estómago. a. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del estómago. Las fositas gástricas contienen material de secreción, en su mayor parte moco (*flechas*). El moco de la superficie se ha eliminado para que se vean las células mucosas superficiales. 1 000 ×. **b.** Más aumento que muestra la superficie apical de las células mucosas superficiales que tapizan la superficie luminal del estómago y las fositas gástricas. Obsérvese la forma poliédrica alargada de las células. 3 000 ×.



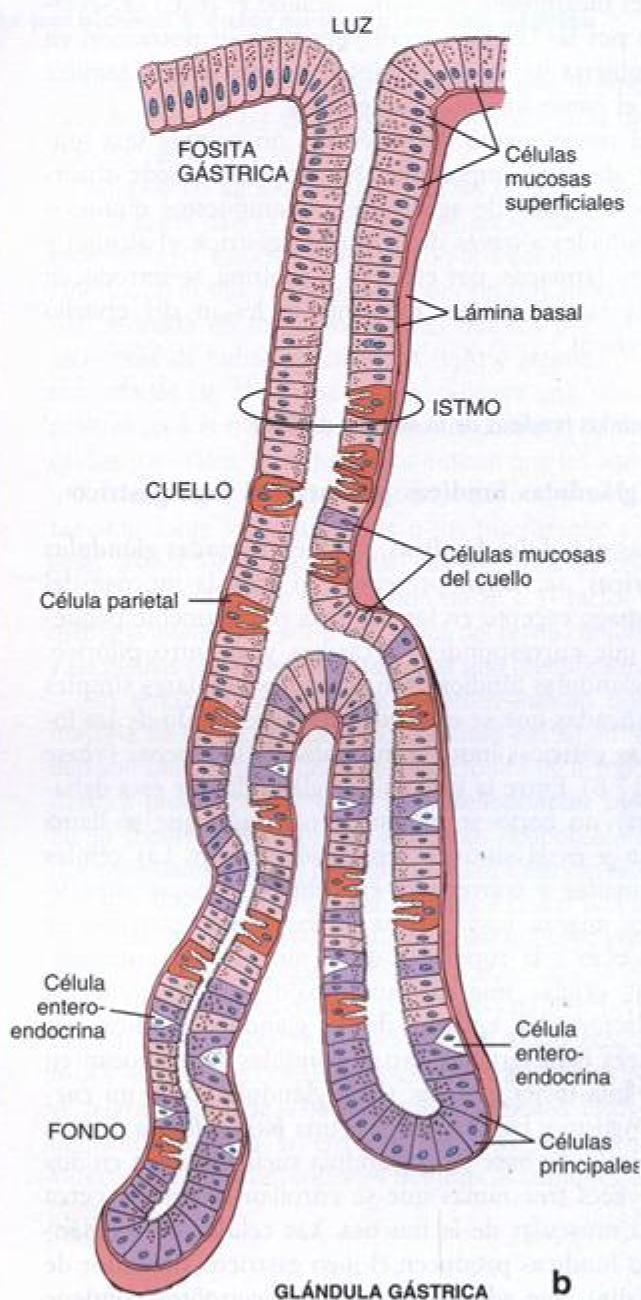


FIGURA 17.8. Glándulas fúndicas (gástricas). a. En esta microfotografía se ve la mucosa fúndica en un corte teñido con azul alciano/PAS para detectar mucinas. Obsérvese que el epitelio superficial se invagina para formar las fositas o fovéolas gástricas. Las células mucosas superficiales y las células que tapizan las fositas gástricas se identifican con facilidad en este preparado porque el moco neutro que hay en estas células se tiñe intensamente. Una de las fositas gástricas y su glándula fúndica asociada se han delimitado con las *líneas de puntos*. Esta glándula es tubular simple ramificada (las *flechas* indican el modelo de ramificación) y se extiende desde el fondo de la fosita gástrica hasta la muscular de la mucosa. Nótense los segmentos de la glándula: el istmo corto que es el sitio de las divisiones celulares, el cuello relativamente largo y un fondo más corto y más ancho. La secreción mucinosa de las células mucosas del cuello es diferente de la producida por las células mucosas superficiales, como lo demuestra la tinción *púrpura más clara* en esta región de la glándula. 320 ×. **b.** Diagrama esquemático de una glándula fúndica en el que se ilustra la relación de la glándula con la fovéola gástrica. Obsérvese que la región del istmo contiene células en división y células indiferenciadas; la región del cuello posee las llamadas células mucosas del cuello, células parietales y células enteroendocrinas, incluso células APUD (captadoras y descarboxiladoras de precursores amínicos). Las células parietales son grandes células acidófilas, piramidales o piriformes que están presentes en toda la glándula. El fondo de la glándula contiene sobre todo células principales, algunas células parietales y varios tipos de células enteroendocrinas.

quimo. Además, su concentración alta de bicarbonato protege el epitelio del contenido ácido del jugo gástrico. El bicarbonato que torna alcalino el moco es secretado por las células superficiales pero su restricción en la cubierta de moco le impide mezclarse con rapidez con el contenido de la luz gástrica.

El revestimiento del estómago no cumple una función absortiva importante. No obstante, puede absorberse un poco de agua, sales y compuestos químicos liposolubles a través de la mucosa gástrica; el alcohol y ciertos fármacos, por ejemplo la aspirina, se introducen en la lámina propia mediante la lesión del epitelio superficial.

Glándulas fúndicas de la mucosa gástrica

Las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico

Las ***glándulas fúndicas***, también llamadas ***glándulas gástricas***, se hallan presentes en toda la mucosa del estómago excepto en las regiones relativamente pequeñas que corresponden al cardias y al antro pilórico. Las glándulas fúndicas son glándulas tubulares simples ramificadas que se extienden desde el fondo de las fovéolas gástricas hasta la muscular de la mucosa (véase fig. 17.8). Entre la fovéola y la glándula que está debajo hay un corto segmento de conexión que se llama ***istmo*** y es el sitio de replicación celular. Las células destinadas a convertirse en células mucosas superficiales migran hacia arriba en las fositas gástricas en dirección a la superficie de la mucosa del estómago. Otras células migran hacia abajo para mantener la población del epitelio de la glándula fúndica. De manera característica varias glándulas desembocan en una sola fosita gástrica. Cada glándula posee un ***cuello*** angosto y bastante largo y una ***base*** o ***fondo*** de más amplitud. La base de la glándula suele dividirse en dos o a veces tres ramas que se enrollan levemente cerca de la muscular de la mucosa. Las células de las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico (alrededor de 2 L/día), que además de agua y electrólitos contiene cuatro componentes principales:

- *Ácido clorhídrico* (*HCl*) en una concentración que varía de 150 a 160 mmol/L y le imparte al jugo gástrico su pH bajo (<1,0 a 2,0). El HCl es producido por las ***células parietales*** e inicia la digestión de las proteínas de la dieta (promueve la hidrólisis ácida de sustratos). También convierte el pepsinógeno inactivo en la enzima activa pepsina. Dado que el HCl es bacteriostático, la mayor parte de las bacterias que entran en el estómago con los alimentos ingeridos resultan destruidas. Sin embargo, algunas pueden adaptarse al pH bajo del contenido gástrico. Por ejemplo, *Helicobacter pylori* posee en su citoplasma y en su membrana plasmática una gran cantidad de ureasa, la enzima que hidroliza la urea. Esta enzima es muy activa y crea una "nube de amoníaco" básica protectora alrededor de la bacteria, lo que le permite sobrevivir en el medio ácido del estómago (véase la correlación clínica del recuadro 17.1).
- ***Pepsina***, una poderosa enzima proteolítica que se forma a partir del ***pepsinógeno*** proveniente de las ***células principales*** por acción del HCl a un pH inferior a 5. La pepsina hidroliza las proteínas a péptidos pequeños al escindir enlaces peptídicos internos. Los péptidos son digeridos adicionalmente hasta sus aminoácidos constitutivos por enzimas que hay en el intestino delgado.
- ***Moco***, una cubierta protectora contra el ácido gástrico que producen varios tipos de células mucosecretoras. El moco y el bicarbonato atrapado dentro de la cubierta mucosa mantienen un pH neutro y contribuyen a la llamada ***barrera fisiológica de la mucosa gástrica***. Además, el moco actúa como una barrera física entre las células de la mucosa gástrica y el material ingerido que está dentro de la luz del estómago.
- ***Factor intrínseco***, una glucoproteína que se fija a la vitamina B_{12} y que es indispensable para la absorción de esta vitamina, que se produce en la porción distal del íleon.

Además, las células enteroendocrinas de las glándulas fúndicas producen ***gastrina*** y otras sustancias de tipo hormonal que se secretan hacia la lámina propia, donde se introducen en la circulación sanguínea o actúan localmente sobre otras células epiteliales gástricas.

Las glándulas fúndicas están compuestas por cuatro tipos celulares con funciones diferentes

Las células que componen las glándulas fúndicas pertenecen a cuatro tipos funcionales. Cada tipo tiene un aspecto distintivo. Además, también hay células indiferenciadas que dan origen a los tipos celulares maduros. Las diversas células que componen las glándulas gástricas son las siguientes:

- *Células mucosas del cuello*
- *Células principales* o *adelomorfas*
- *Células parietales* o *delomorfas*, también llamadas *células oxínticas*
- *Células enteroendocrinas*
- *Células indiferenciadas*

Las células mucosas del cuello están localizadas en la región del cuello de la glándula y se hallan entremezcladas con las células parietales

Como su nombre lo indica, las ***células mucosas del cuello*** están situadas en la región del cuello de la glándula fúndica. Entre los grupos de estas células suele

Recuadro 17.1 Correlación clínica: anemia perniciosa y enfermedad ulcerosa péptica

La ***aclorhidria*** es un trastorno que se caracteriza por la falta de células parietales. En consecuencia, no se secreta factor intrínseco, lo que lleva a la aparición de ***anemia perniciosa***. La falta de factor intrínseco es la causa más común de deficiencia de vitamina B_{12}. Sin embargo otros factores, como la proliferación excesiva de bacterias anaerobias gramnegativas en el intestino delgado, se asocian con deficiencia de vitamina B_{12}. Estas bacterias se fijan al complejo vitamina B_{12}-factor intrínseco e impiden su absorción. Las infestaciones por platelmintos parásitos también causan síntomas clínicos de anemia perniciosa. Dado que el hígado tiene grandes reservas de vitamina B_{12}, la enfermedad con frecuencia pasa inadvertida hasta mucho después de que hayan ocurrido alteraciones significativas de la mucosa gástrica.

Otra causa de baja secreción de factor intrínseco y ulterior anemia perniciosa es la destrucción del epitelio gástrico por ***enfermedad ulcerosa péptica*** crónica o recidivante. A menudo hasta las regiones con úlceras curadas producen una cantidad insuficiente de factor intrínseco. La pérdida repetida del epitelio y la cicatrización ulterior de la mucosa gástrica pueden reducir de manera significativa la cantidad de mucosa funcional.

Los fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H_2 (p. ej., ranitidina y cimetidina), que bloquean la unión de la histamina a sus receptores en la mucosa gástrica, suprimen la producción tanto de ácido como de factor intrínseco y se han utilizado mucho en el tratamiento de las úlceras pépticas. Estos fármacos impiden la erosión adicional de la mucosa y promueven la curación de la superficie ya erosionada. No obstante, su uso prolongado puede causar deficiencia de vitamina B_{12}. Recientemente se han ideado nuevos inhibidores de bombas protónicas (p. ej., omeprazol y lansoprazol) que suprimen la acción de la ATPasa de H^+/K^+. Estos fármacos inhiben la producción de ácido en las células parietales sin afectar la secreción del factor intrínseco.

Aunque en general se creía que las células parietales eran la diana directa de los fármacos antagonistas de los receptores H_2, estudios recientes con una combinación de hibridación in situ, histoquímica y tinción con anticuerpos han revelado en forma inesperada que los plasmocitos secretores de inmunoglobulina A (IgA) y algunos de los macrófagos de la lámina propia exhiben una reacción positiva para el mRNA de receptor de gastrina, no así las células parietales. Estos hallazgos indican que los agentes utilizados para tratar las úlceras pépticas actuarían directamente sobre los plasmocitos o los macrófagos y que estas células luego transmitirían sus efectos a las células parietales para inhibir la secreción de HCl. El factor que media la interacción entre las células del tejido conjuntivo y las células epiteliales todavía no ha sido identificado.

Sin embargo, varios datos recientes indican que la mayoría de las úlceras pépticas comunes (95%) en realidad son causadas por una infección crónica de la mucosa gástrica producida por la bacteria ***Helicobacter pylori***. En su superficie se expresan antígenos lipopolisacáridos que remedan los de las células epiteliales gástricas humanas. Este fenómeno de simulación parece causar una tolerancia inicial del sistema inmunitario del huésped ante el agente patógeno, lo que contribuye a acrecentar la infección y por último estimula la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos contra *H. pylori* se fijan a la mucosa gástrica y lesionan las células epiteliales. El tratamiento incluye la erradicación de la bacteria con antibióticos. Estos tratamientos para la enfermedad ulcerosa han tornado infrecuentes las intervenciones quirúrgicas comunes en el pasado.

haber células parietales entremezcladas. La célula mucosa del cuello es mucho más corta que la célula mucosa superficial y contiene bastante menos mucinógeno en el citoplasma apical. Por lo tanto, estas células no exhiben una dilatación apical prominente. Asimismo, el núcleo tiende a ser esferoidal en comparación con el núcleo alargado más prominente de la célula mucosa superficial.

Las células mucosas del cuello secretan un ***moco soluble*** (***líquido***) a diferencia del ***moco insoluble*** (***viscoso***) y ***turbio*** producido por la célula mucosa superficial. La liberación de los gránulos de mucinógeno es inducida por la estimulación vagal; en consecuencia, la secreción desde estas células no ocurre en el estómago en reposo.

Las células principales están ubicadas en la parte profunda de las glándulas fúndicas

Las ***células principales*** o ***adelomorfas*** son células secretoras de proteínas típicas (*fig. 17.9* y lámina 53, p. 609). El RER abundante en el citoplasma basal le imparte a esta región de la célula un aspecto basófilo, mientras que el citoplasma apical es eosinófilo a causa de los gránulos de secreción, también llamados gránulos de cimógeno porque contienen precursores enzimáticos. La basofilia en particular permite la fácil identificación de estas células en los cortes teñidos con H-E. La eosinofilia puede ser débil o no ser visible cuando los gránulos de secreción no se han conservado de manera adecuada. Las células principales secretan ***pepsinógeno*** y una lipasa débil. Ante el contacto con el jugo

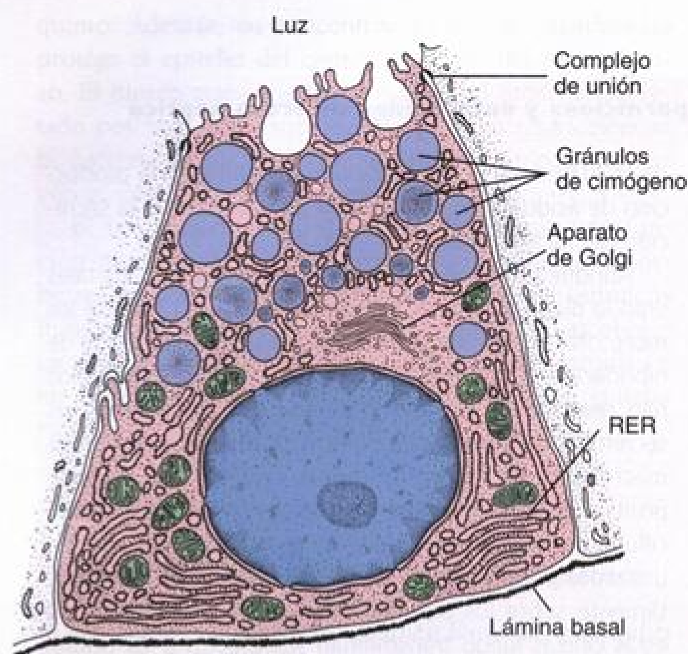


FIGURA 17.9. Diagrama de una célula principal. La gran cantidad de RER en la porción basal de la célula causa la basofilia intensa que se ve con el microscopio óptico. Los gránulos de cimógeno que contienen pepsinógeno y una lipasa débil no siempre se conservan de manera adecuada y por eso la tinción de la región apical del citoplasma es un tanto variable. Esta célula sintetiza y secreta el precursor enzimático del jugo gástrico. (Basada en Lentz TL. Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

gástrico ácido el pepsinógeno se convierte en pepsina, una enzima proteolítica.

Las células parietales secretan HCl y factor intrínseco

Las *células parietales*, *delomorfas* u *oxínticas* se encuentran en el cuello de las glándulas fúndicas, entre las células mucosas del cuello y en la parte más profunda de la glándula. Tienden a ser más abundantes en los segmentos superior y medio del cuello. Son células grandes y a veces binucleadas que en los cortes aparecen más o menos triangulares, con el vértice dirigido hacia la luz glandular y la base apoyada sobre la lámina basal. El núcleo es esferoidal y el citoplasma se tiñe con la eosina y otros colorantes ácidos. Su tamaño y sus propiedades tintoriales distintivas permiten distinguirlas con facilidad de las demás células de las glándulas fúndicas.

Cuando se las examina con el microscopio electrónico de transmisión (MET) las células parietales (*fig. 17.10*) exhiben un ***sistema de canalículos intracelulares*** extenso que está en comunicación con la luz de la glándula. Desde la superficie de los canalículos se proyecta una gran cantidad de microvellosidades y en el citoplasma contiguo a ellos hay un ***sistema membranoso tubulovesicular*** complejo. En una célula en proceso de secreción activa la cantidad de microvellosidades en los canalículos aumenta y el sistema tubulovesicular disminuye mucho o desaparece por completo. Las membranas del sistema tubulovesicular sirven como un reservorio de membrana plasmática provista de bombas protónicas activas. Este material de membrana puede insertarse en la membrana plasmática de los canalículos para aumentar la extensión de su superficie y la cantidad de bombas de protones disponibles para la producción de ácido clorhídrico. Mitocondrias abundantes con crestas complejas y muchos gránulos en la matriz proveen la gran cantidad de energía necesaria para la secreción de ácido.

El HCl se produce en la luz de los canalículos intracelulares

Las células parietales poseen tres tipos diferentes de receptores de membrana para sustancias que activan la secreción del HCl, a saber, receptores de ***gastrina***, re-

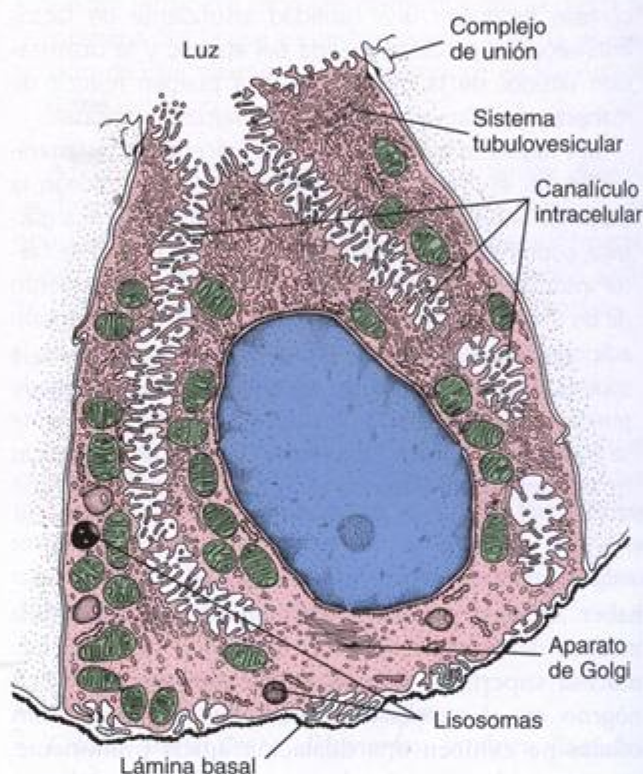


FIGURA 17.10. Diagrama de una célula parietal. El citoplasma de la célula parietal se tiñe con la eosina a causa de la gran extensión de la membrana que forma los canalículos intracelulares, el sistema tubulovesicular y las mitocondrias y de la relativa escasez de ribosomas. Esta célula produce HCl y factor intrínseco. (Basada en Lentz TL. Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

ceptores ***histamínicos*** H_2 y receptores ***acetilcolínicos*** M_3. La activación del receptor gastrínico por la ***gastrina***, una hormona peptídica gastrointestinal, es el mecanismo principal para la estimulación de la célula parietal. Luego de la estimulación ocurren varios fenómenos en la producción del HCl (*fig. 17.11*):

- *Producción de iones de* H^+ en el citoplasma de la célula parietal por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima hidroliza ácido carbónico (H_2CO_3) a H^+ y HCO_3^-. El dióxido de carbono (CO_2) necesario para la síntesis del ácido carbónico se difunde hacia la célula a través de la membrana basal desde los capilares sanguíneos de la lámina propia.
- *Transporte de iones de* H^+ desde el citoplasma a través de la membrana plasmática hacia la luz del canalículo por acción de la bomba protónica (ATPasa de Na^+/K^+). Al mismo tiempo se transporta K^+ desde el canalículo hacia el citoplasma celular en intercambio por los iones de H^+.
- *Transporte de* K^+ *y* Cl^- desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo mediante la activación de canales de K^+ y de Cl^- (uniportadores) en la membrana plasmática.
- *Formación de HCl* a partir del H^+ y del Cl^- que fueron transportados hacia la luz del canalículo.

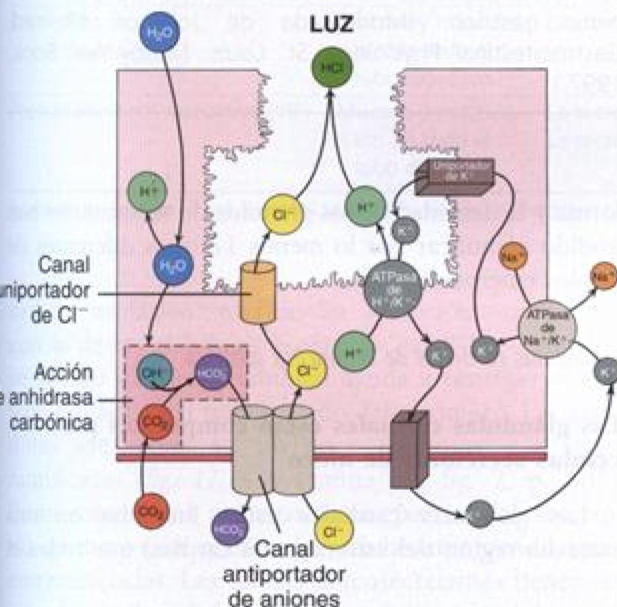


FIGURA 17.11. Diagrama de la síntesis de HCl por la célula parietal. Luego de la estimulación de la célula parietal la producción del HCl ocurre en varias etapas. El dióxido de carbono (CO_2) de la sangre se difunde hacia la célula a través de la membrana basal para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. La reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica que lleva a la producción de iones de H^+ en el citoplasma que luego son transportados a través de la membrana hacia la luz del canalículo intracelular por la ATPasa de H^+/K^+ (bomba protónica). Al mismo tiempo el K^+ que hay dentro del canalículo se transporta hacia el interior de la célula en intercambio con los iones de H^+. Los canales de Cl^- que hay en la membrana también transportan iones de Cl^- desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo. El HCl se forma luego a partir de H^+ y Cl^-. Los canales aniónicos de HCO_3^-/Cl^- mantienen la concentración normal de ambos iones en la célula, así como la ATPasa de Na^+/K^+ en la membrana celular basolateral.

En los seres humanos el ***factor intrínseco*** es secretado por las células parietales (en otras especies las encargadas de hacerlo son las células principales). Su secreción es desencadenada por la estimulación de los mismos receptores que desencadenan la secreción del ácido gástrico. El factor intrínseco es una glucoproteína que forma un complejo con la vitamina B_{12} en el estómago y en el duodeno, un paso necesario para la absorción ulterior de la vitamina en el íleon.

Las células enteroendocrinas secretan sus productos hacia la lámina propia

En todos los niveles de la glándula fúndica hay células enteroendocrinas, aunque tienden a prevalecer un poco más en la base. Son células pequeñas que están apoyadas sobre la lámina basal y no siempre alcanzan la luz (*fig. 17.12* y lámina 53, fig. 3 y fig. 4, p. 609). Sin embargo, algunas poseen una extensión citoplasmática delgada con microvellosidades que están expuestas en la luz de la glándula. Se cree que estas células examinan el contenido de la luz glandular y liberan hormonas según la información obtenida en ese proceso.

Las microfotografías electrónicas permiten ver pequeños gránulos de secreción limitados por membrana en todo el citoplasma; no obstante, en los cortes teñidos con H-E es típico que los gránulos hayan desaparecido y el citoplasma se vea claro a causa de la falta de suficiente material teñible. Aunque estas células con frecuencia son difíciles de identificar debido a su tamaño reducido y a la falta de tinción distintiva, el citoplasma celular claro a veces se destaca en contraste con las células principales o parietales contiguas, lo que permite reconocerlas con más facilidad.

En la bibliografía antigua la nomenclatura de las células enteroendocrinas hacía referencia a su capacidad de tinción con sales de plata o cromo (***células enterocromafines***, ***células argentafines*** y ***células argirófilas***). En la actualidad estas células se identifican y caracterizan por métodos inmunoquímicos de tinción que detectan los más de 20 agentes reguladores peptídicos y polipeptídicos de tipo hormonal que secretan (en la *fig. 17.13* y en los *cuadros 17.1* y *17.2* se mencionan muchos de estos agentes y se describen sus acciones). Con la ayuda del MET y de acuerdo con el tamaño, la

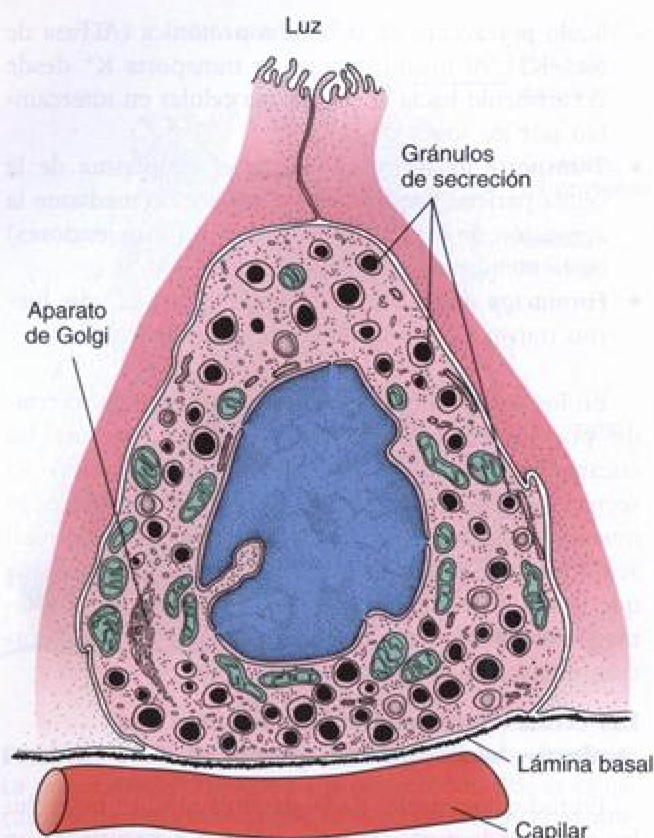


FIGURA 17.12. Diagrama de una célula enteroendocrina. En el dibujo se ve que la célula no llega a la superficie libre del epitelio. Los gránulos de secreción suelen desaparecer durante la técnica histológica de rutina y, dado que la célula no posee otros orgánulos de propiedades tintoriales distintivas, el núcleo se ve rodeado por una pequeña cantidad de citoplasma claro en los cortes teñidos con H-E. (Basada en Ito S, Winchester RJ. The fine structure of the gastric mucosa of the bat. J Cell Biol 1963; 16:574.)

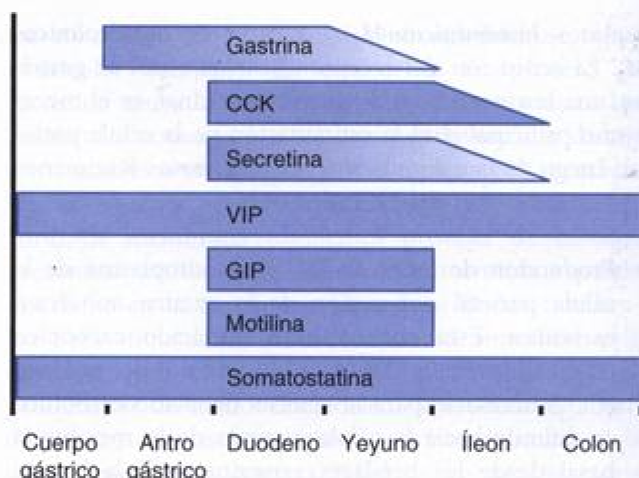


FIGURA 17.13. Hormonas gastrointestinales. En este diagrama esquemático se indica la distribución de las hormonas peptídicas gastrointestinales producidas por las células enteroendocrinas del tubo digestivo. *CCK*, colecistocinina; *VIP*, péptido intestinal vasoactivo; *GIP*, péptido inhibidor gástrico. (Modificada de Johnson LR, ed. Gastrointestinal Physiology. St. Louis: Mosby-Year Book. 1997.)

forma y la densidad de los gránulos de secreción se han podido identificar por lo menos 17 tipos diferentes de células enteroendocrinas.

Glándulas cardiales de la mucosa gástrica

Las glándulas cardiales están compuestas por células secretoras de moco

Las glándulas cardiales están limitadas en una estrecha región del estómago (el cardias) que rodea el

CUADRO 17.1 Acción fisiológica de algunas hormonas gastrointestinales

Hormona	Sitio de síntesis	Acción principal: Estimula	Acción principal: Inhibe
Gastrina	Estómago	La secreción ácida gástrica	
Ghrelina	Estómago	La secreción de STH El apetito y sensación de hambre	
Colecistocinina (CCK)	Duodeno Yeyuno	La contracción de la vesícula biliar La secreción de enzimas pancreáticas La secreción de ion bicarbonato por el páncreas El crecimiento pancreático	El vaciamiento gástrico
Secretina	Duodeno	La secreción de enzimas pancreáticas La secreción de ion bicarbonato por el páncreas El crecimiento pancreático	La secreción ácida gástrica
Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Duodeno Yeyuno	La liberación de insulina	La secreción ácida gástrica
Motilina	Duodeno Yeyuno	La motilidad gástrica La motilidad intestinal	

Adaptado de Johnson LR, ed. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
STH, somatotrofina (hormona del crecimiento).

CUADRO 17.2 Acción fisiológica de otras hormonas en el tubo digestivo

Hormona	Sitio de síntesis	Acción principal: Estimula	Acción principal: Inhibe
Candidatos hormonales			
Polipéptido pancreático	Páncreas		La secreción de enzimas pancreáticas La secreción de ion bicarbonato por el páncreas
Péptido YY	Íleon Colon		La secreción ácida gástrica El vaciamiento gástrico La ingesta alimentaria
Péptido símil glucagón 1 (GLP-1)	Íleon Colon	La liberación de insulina	La secreción ácida gástrica El vaciamiento gástrico
Hormonas paracrinas			
Somatostatina	Mucosa de todo el tubo digestivo		La liberación de gastrina La secreción ácida gástrica La liberación de otras hormonas gastrointestinales
Histamina	Mucosa de todo el tubo digestivo	La secreción ácida gástrica	
Hormonas neuroendocrinas			
Bombesina	Estómago	La liberación de gastrina	
Encefalinas	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	La contracción del músculo liso	La secreción intestinal
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	La secreción de enzimas pancreáticas La secreción intestinal	La contracción del músculo liso La contracción esfinteriana

Adaptado de Johnson LR, ed. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

orificio esofágico inferior. Su secreción, combinada con la de las glándulas esofágicas cardiales, contribuye al jugo gástrico y también ayuda a proteger el epitelio esofágico del reflujo ácido del estómago. Las glándulas son tubulares, un poco tortuosas y a veces ramificadas (*fig. 17.14* y lámina 52, fig. 2, p. 607). Están compuestas principalmente por células secretoras de moco con ocasionales células enteroendocrinas entremezcladas. Las células mucosecretantes tienen un aspecto similar al de las células de las glándulas esofágicas cardiales. Poseen un núcleo basal aplanado y el citoplasma apical típicamente está repleto de gránulos de mucinógeno. Un conducto breve formado por células cilíndricas con núcleos alargados se interpone entre la porción secretora de la glándula y las fositas poco profundas hacia las cuales se dirige la secreción glandular. El conducto es el sitio en el que se producen las células mucosas superficiales y las células glandulares.

Glándulas pilóricas de la mucosa gástrica

Las células de las glándulas pilóricas son similares a las células mucosas superficiales y contribuyen a proteger la mucosa del antro pilórico

Las glándulas pilóricas están situadas en el antro pilórico (la parte del estómago comprendida entre el cuerpo y el píloro). Son glándulas tubulares, enrolladas y ramificadas (lámina 54, fig. 2, p. 611). La luz es relativamente amplia y las células secretoras tienen un aspecto semejante al de las células mucosas superficiales, lo cual indica una secreción bastante viscosa. Entremezcladas con las células del epitelio glandular hay células enteroendocrinas y a veces células parietales. Estas glándulas desembocan en fositas gástricas profundas que ocupan más o menos la mitad del espesor de la mucosa (*fig. 17.15*).

Renovación celular epitelial en el estómago

Las células mucosas superficiales se renuevan cada 3 a 5 días más o menos

La vida media relativamente corta de las células mucosas superficiales (3 a 5 días) está compensada por la actividad mitótica en el istmo, o sea el segmento estrecho que hay entre la fosita gástrica y la glándula fúndica (*fig. 17.16*). Esta actividad mitótica permite la renovación celular continua. La mayor parte de las células producidas en este sitio se convierten en células mucosas superficiales que migran hacia arriba a lo largo de la pared de la fosita hasta la superficie luminal del estómago y al final se exfolian hacia la luz gástrica.

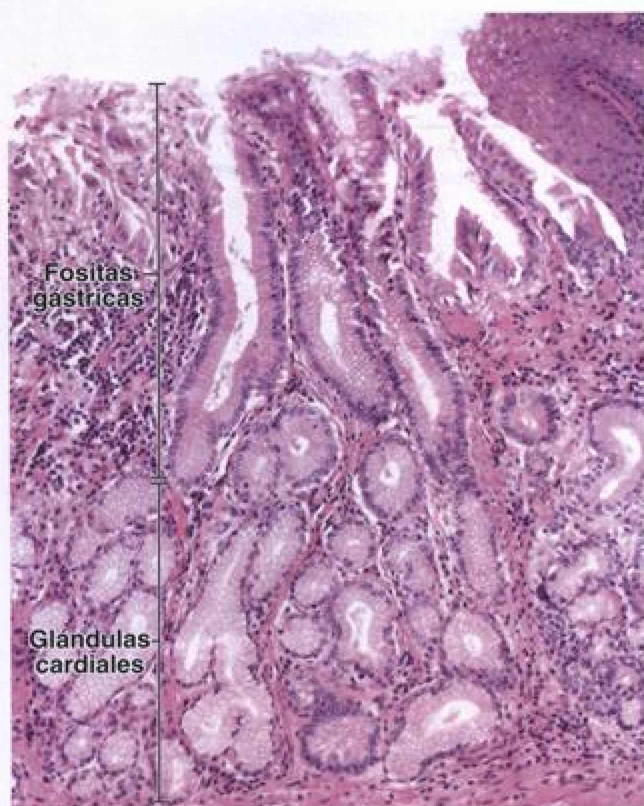


FIGURA 17.14. Microfotografía de glándulas cardiales. Esta microfotografía muestra la transición esofagogástrica. Obsérvese el epitelio estratificado plano del esófago en el ángulo superior derecho de la imagen. Las glándulas cardiales son tubulares, un poco tortuosas y a veces ramificadas. Están compuestas principalmente por células mucosecretoras de aspecto similar al de las células de las glándulas esofágicas. La secreción mucosa alcanza la luz de la fosita gástrica a través de un conducto breve formado por células cilíndricas. 240 ×.



FIGURA 17.15. Microfotografía de glándulas pilóricas. En esta microfotografía se ve un corte de la pared de la región antropilórica. Las glándulas pilóricas son bastante rectas en la mayor parte de su longitud pero se enrollan un poco cerca de la muscular de la mucosa. La luz es relativamente amplia y las células secretoras tienen un aspecto semejante al de las células mucosas superficiales, lo que indica una secreción bastante viscosa. Están restringidas en la mucosa y vacían su producto en las fositas gástricas. Sin embargo, en los preparados de rutina teñidos con H-E el límite entre las fositas y las glándulas es difícil de determinar. 120 ×.

Las células de las glándulas fúndicas tienen una vida media bastante prolongada

Otras células del istmo migran hacia abajo hasta las glándulas gástricas para dar origen a las células parietales, las células principales, las células mucosas y las células enteroendocrinas que constituyen el epitelio glandular. La vida media de estas células es relativamente larga. Las células parietales son las que viven más tiempo (alrededor de 150 a 200 días). Aunque las células parietales derivan de las mismas células madre indiferenciadas, la duración de su vida es muy diferente. No hace mucho se esbozó la hipótesis de que las células parietales habrían evolucionado a partir de un hongo llamado ***Neurospora crassa*** que antiguamente vivía en relación simbiótica con las células del estómago humano. El fundamento de esta hipótesis es que la bomba protónica humana (ATPasa de H^+/K^+) que hay en las células parietales guarda una semejanza genética notable con las bombas protónicas de este hongo. Se cree que el DNA fúngico fue translocado y ulteriormente incorporado en el núcleo de las células madre, tal vez con la ayuda de un virus.

Se calcula que las células enteroendocrinas y las células principales viven entre 60 y 90 días antes de ser reemplazadas por células nuevas que migran hacia abajo desde el istmo. Las células mucosas del cuello, en cambio, tienen una vida media mucho más corta, de alrededor de 6 días.

Lámina propia y muscular de la mucosa

La ***lámina propia*** del estómago es relativamente escasa y está restringida en los espacios estrechos que rodean las fositas gástricas y las glándulas. La estroma está compuesta en su mayor parte por fibras reticulares con células musculares lisas y fibroblastos asociados. Otros componentes son las células del sistema inmuni-

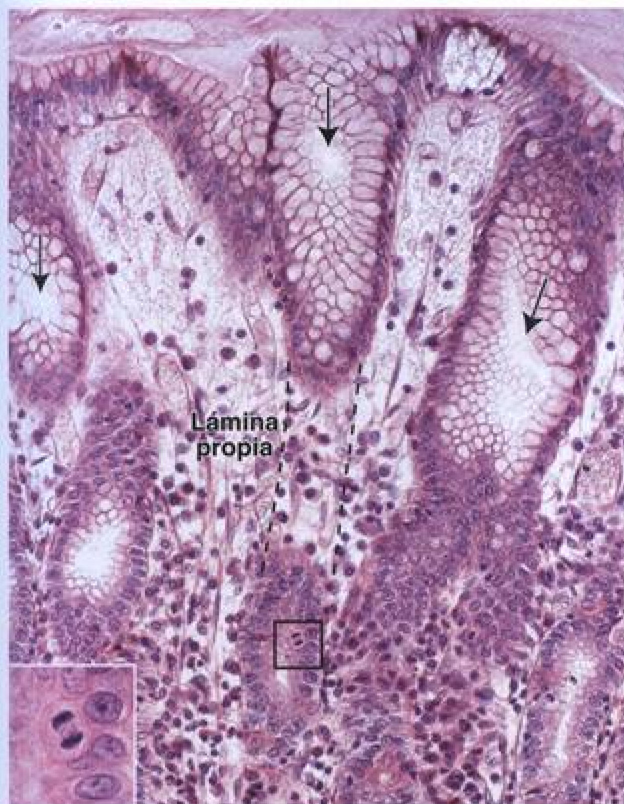


FIGURA 17.16. Microfotografía de una célula en división en el istmo de una glándula pilórica. Las fositas gástricas que se ven en esta microfotografía se seccionaron en un plano oblicuo a su eje longitudinal. Obsérvese que en este corte las fositas gástricas (*flechas*) pueden reconocerse como invaginaciones del epitelio superficial que están rodeadas por lámina propia. La lámina propia es muy celular a causa de la presencia de una gran cantidad de linfocitos. 240 ×. **Detalle.** Con este aumento mayor de la región contenida dentro del *cuadrado* se puede ver bien una célula en división (mitosis) en el istmo glandular. 580 ×.

tario, a saber, linfocitos, plasmocitos, macrófagos y algunos eosinófilos. Cuando hay inflamación, lo que sucede con frecuencia, los neutrófilos también pueden ser prominentes. A veces también hay nódulos linfáticos que suelen protruir parcialmente contra la muscular de la mucosa.

La ***muscular de la mucosa*** está formada por dos capas bastante delgadas que en general son una circular interna y otra longitudinal externa. En algunas regiones puede aparecer una tercera capa cuya orientación suele ser más o menos circular. Desde la capa interna de la muscular de la mucosa se extienden a través de la lámina propia delicados haces de células musculares lisas que se dirigen hacia la superficie. Se cree que en la lámina propia estas células musculares lisas contribuyen a la expulsión de las secreciones de las glándulas gástricas.

Submucosa gástrica

La ***submucosa*** está compuesta por un tejido conjuntivo denso con cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como las fibras nerviosas y las células ganglionares que forman el ***plexo submucoso*** (***de Meissner***). Este último inerva los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscular de la mucosa.

Muscular externa gástrica

La ***muscular externa*** del estómago tradicionalmente se describe como compuesta por una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa oblicua interna. Esta descripción puede ser un tanto engañosa porque discernir capas bien definidas puede resultar difícil. Al igual que en otros órganos huecos esferoidales (p. ej., vesícula biliar, vejiga y útero), el músculo liso de la muscular externa del estómago está orientado en una forma un poco menos ordenada que lo que el término "capa" implica. Además, la capa longitudinal falta en gran parte de las superficies gástricas anterior y posterior y la capa circular está poco desarrollada en la región periesofágica. La organización de las capas musculares es importante desde el punto de vista funcional, dado que está relacionada con su papel en el mezclado del quimo durante el proceso digestivo y con su capacidad para expulsar hacia el intestino delgado el contenido gástrico digerido parcialmente. Entre las capas musculares hay grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas. En conjunto forman el ***plexo mientérico*** (***de Auerbach***), que inerva las capas musculares.

Serosa gástrica

La ***serosa*** del estómago es como la descrita para el tubo digestivo en general. Se continúa con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del epiplón mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del epiplón menor. Aparte de eso, no tiene características especiales.

■ INTESTINO DELGADO

El intestino delgado, con sus más de 6 metros, es el componente más largo del tubo digestivo y está dividido en tres porciones anatómicas:

- *Duodeno* (~25 cm de largo), que es la primera porción, la más corta y la más ancha del intestino delgado. Comienza a la altura del píloro del estómago y termina en el ángulo duodenoyeyunal (lámina 55, p. 613).
- *Yeyuno* (~2,5 m de largo), que comienza en el ***ángulo duodenoyeyunal*** y constituye los dos quintos pro-

Recuadro 17.2 Consideraciones funcionales: células enteroendocrinas, células APUD y hormonas gastrointestinales

Las ***células enteroendocrinas*** están presentes en la mayor parte del aparato digestivo (incluidos los conductos excretores del páncreas y las vías biliares) y en el aparato respiratorio, otro derivado endodérmico que se origina en un divertículo del epitelio del intestino anterior embrionario. Los islotes endocrinos (de Langerhans) del páncreas pueden considerarse cúmulos especializados de células enteroendocrinas derivadas de los brotes pancreáticos que también tienen su origen en el intestino anterior del embrión. Se ha calculado que las células enteroendocrinas en conjunto formarían el "órgano" endocrino más grande de la economía. Estas células también se han denominado ***células endocrinas gastroenteropancreáticas*** (***GEP***) y se parecen mucho a las células neurosecretoras del sistema nervioso central que secretan muchas de las mismas hormonas y agentes reguladores. Por esa razón también se describen como una parte constitutiva del ***sistema neuroendocrino difuso***. Estas células endocrinas no se agrupan en cúmulos en ninguna parte específica del tubo digestivo sino que se distribuyen aisladamente por todo el epitelio gastrointestinal. En la figura 17.13 se indican las partes del tubo digestivo desde las que las hormonas se liberan hacia la sangre.

Algunas células enteroendocrinas pueden ser clasificables desde el punto de vista funcional como ***células APUD*** (***A***mine ***P***recursor ***U***ptake and ***D***ecarboxylation cells = células que captan y descarboxilan precursores amínicos). Sin embargo, no deben confundirse con las células APUD que derivan de la cresta neural embrionaria y migran hacia otros sitios del organismo. Las células enteroendocrinas, como ya se ha mencionado, se diferencian a partir de la progenie de las mismas células madre de las que derivan todas las demás células epiteliales del tubo digestivo. Que dos células diferentes sinteticen productos similares no implica que tengan el mismo origen.

Las células enteroendocrinas no producen sólo hormonas gastrointestinales como secretina, gastrina, colecistocinina (CCK), péptido inhibidor gástrico (GIP) y motilina sino también ***sustancias paracrinas***. Una sustancia paracrina se diferencia de una hormona porque se difunde localmente hacia su diana celular en vez de ser transportada por el torrente sanguíneo hacia una célula efectora. Una sustancia bien conocida que parece actuar de modo paracrino dentro del tubo digestivo y del páncreas es la ***somatostatina***, que inhibe a otras células endocrinas gastrointestinales e insulares pancreáticas. Las células APUD secretan una gran variedad de sustancias reguladoras en tejidos y órganos entre los cuales se encuentran el epitelio respiratorio, la médula suprarrenal, los islotes de Langerhans, la glándula tiroides (células parafoliculares) y la hipófisis (glándula pituitaria).

Además de las hormonas gastrointestinales establecidas, varios péptidos gastrointestinales aún no se han clasificado de manera definitiva como hormonas ni como sustancias paracrinas. Estos péptidos se designan con el nombre de ***hormonas presuntas*** o ***candidatos hormonales***.

Otros agentes con actividad local que se han aislado de la mucosa gastrointestinal son ***neurotransmisores***. Estos agentes se liberan desde terminaciones nerviosas cercanas a la diana celular, por lo general las células del músculo liso de la muscular de la mucosa, la muscular externa o la túnica media de un vaso sanguíneo. Además de acetilcolina (que no es un péptido), los péptidos hallados en las fibras nerviosas del tubo digestivo son péptido intestinal vasoactivo (VIP), bombesina y encefalinas. En consecuencia, un péptido particular puede ser producido por células endocrinas y paracrinas y también puede estar localizado en fibras nerviosas.

ximales del intestino delgado. Gradualmente cambia sus características morfológicas para convertirse en el íleon (lámina 56, p. 615).

- ***Íleon*** (~3,5 m de largo), que es la continuación del yeyuno y forma los tres quintos distales del intestino delgado. Termina a la altura de la ***válvula ileocecal***, el límite entre el íleon y el ciego perteneciente al intestino grueso (lamina 57, p. 617).

El intestino delgado es el sitio principal para la digestión de los alimentos y para la absorción de los productos de la digestión

El quimo gástrico entra en el duodeno, adonde también llegan las enzimas del páncreas y la secreción biliar hepática para continuar el proceso de solubilización y digestión. En el glucocáliz de las microvellosidades de los ***enterocitos***, las ***células absortivas intestinales***, también hay enzimas, en particular disacaridasas y dipeptidasas. Estas enzimas contribuyen al proceso digestivo al completar la degradación de la mayoría de los carbohidratos y las proteínas en monosacáridos y aminoácidos, que luego se absorben. El agua y los electrólitos que llegan al intestino delgado con el quimo y las secreciones pancreáticas y hepáticas también se reabsorben, en particular en la porción distal.

Los pliegues circulares, las vellosidades y las microvellosidades aumentan la extensión de la superficie absortiva del intestino delgado

La extensión de la superficie absortiva del intestino delgado se amplifica por especializaciones de las células y los tejidos de la submucosa y la mucosa.

Recuadro 17.3 Correlación clínica: síndrome de Zollinger-Ellison

La secreción excesiva de gastrina suele tener su origen en un tumor de las células endocrinas GEP productoras de la hormona que están ubicadas en el duodeno o en los islotes pancreáticos. Este trastorno, conocido como ***síndrome de Zollinger-Ellison*** o ***gastrinoma***, se caracteriza por la secreción excesiva de ácido clorhídrico por las células parietales que son estimuladas en forma continua. El exceso de ácido no puede neutralizarse adecuadamente en el duodeno, por lo que conduce a la formación de úlceras gástricas y duodenales. El 95% de los pacientes con este síndrome tienen úlceras gástricas que son seis veces más prevalecientes que las úlceras duodenales. Antes el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison comprendía el bloqueo de los receptores de la membrana de las células parietales que estimulan la producción de HCl. En la actualidad los inhibidores de las bombas protónicas se han convertido en el tratamiento de elección para controlar la hipersecreción de HCl. Además, la extirpación quirúrgica del tumor, si es posible, elimina la fuente productora de gastrina y alivia los síntomas.

- Los ***pliegues circulares***, también conocidos como válvulas conniventes o válvulas de Kerckring, son repliegues transversales permanentes que contienen un centro de submucosa. Cada pliegue circular rodea entre la mitad y los dos tercios de la circunferencia de la luz intestinal (*fig. 17.17*). Los pliegues comienzan a aparecer alrededor de 5 a 6 cm después del píloro. Son muy abundantes en la porción distal del duodeno y en el inicio del yeyuno y su tamaño y frecuencia disminuyen desde el tercio medio del íleon.
- Las ***vellosidades*** son evaginaciones digitiformes o foliáceas singulares de la mucosa que se extienden dentro de la luz intestinal en una distancia de 0,5 a 1,5 mm desde la superficie mucosa teórica (*fig. 17.18*). Cubren por completo la superficie del intestino delgado y le imparten un aspecto aterciopelado cuando se lo examina a simple vista.
- Las ***microvellosidades*** de los enterocitos producen la principal amplificación de la superficie luminal. Cada célula posee varios miles de microvellosidades muy juntas. La región apical de estas células adquiere un aspecto estriado en la inspección con el microscopio óptico, de ahí el nombre de "chapa estriada" que recibe el conjunto de las microvellosidades apicales de las células epiteliales intestinales. Los enterocitos y sus microvellosidades se comentarán más adelante.

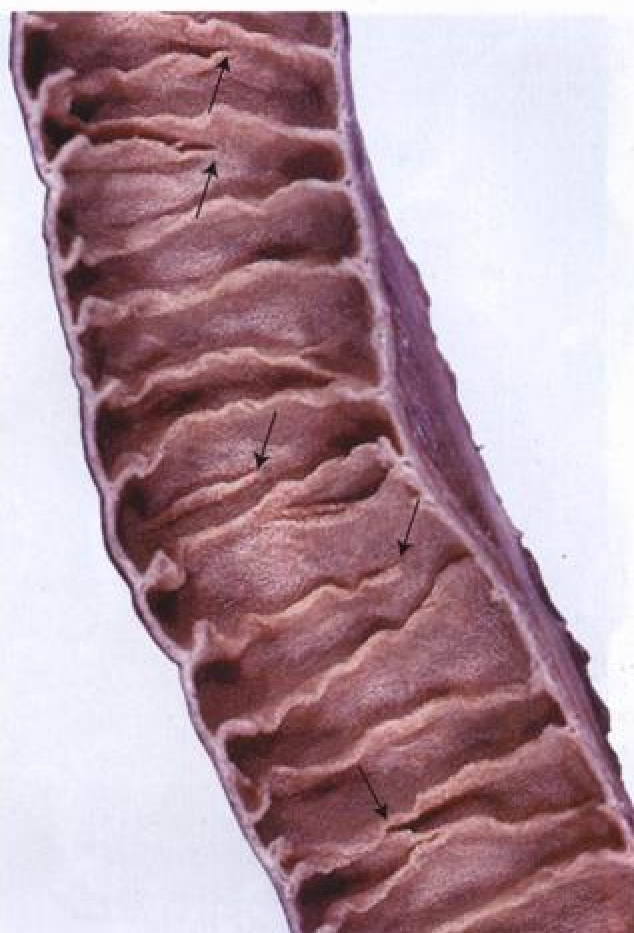
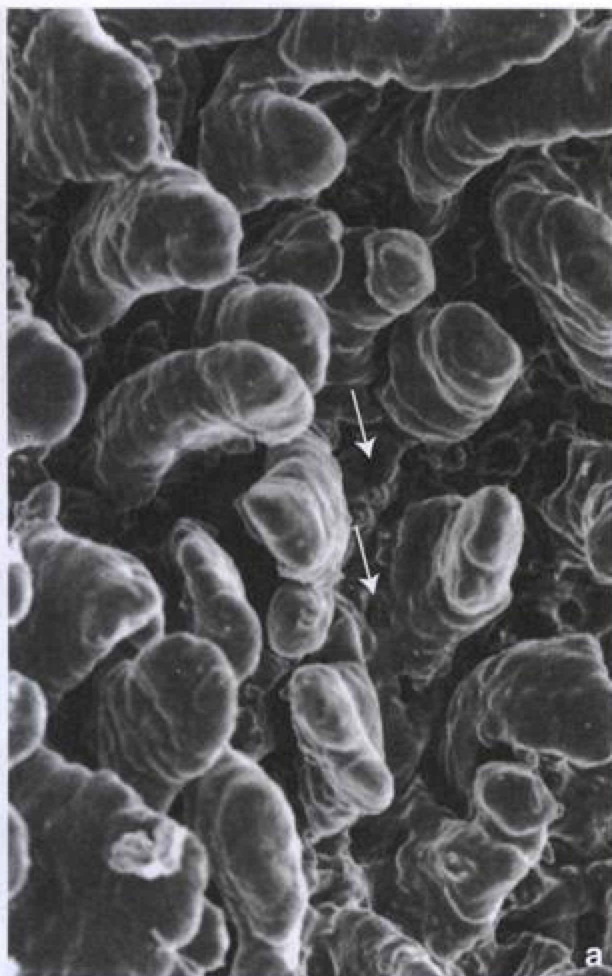


FIGURA 17.17. Fotografía de la superficie mucosa del intestino delgado. Esta fotografía de un segmento de un yeyuno humano muestra la superficie mucosa. Los pliegues circulares (válvulas conniventes) aparecen como una serie de crestas de orientación transversal que se extienden parcialmente alrededor de la luz. En consecuencia, algunos de los pliegues parecen terminar (o comenzar) en diversos sitios a lo largo de la superficie luminal (*flechas*). Toda la mucosa tiene un aspecto aterciopelado a causa de las vellosidades que contiene.

Las vellosidades, las glándulas intestinales, la lámina propia junto con el GALT asociado y la muscular de la mucosa son las características esenciales de la mucosa del intestino delgado

Las ***vellosidades***, como ya se mencionó, son evaginaciones o proyecciones digitiformes de la mucosa. Consisten en un centro de tejido conjuntivo laxo cubierto por un epitelio simple cilíndrico. El centro de la vellosidad es una extensión de la lámina propia que contiene una cantidad abundante de fibroblastos, células musculares lisas, linfocitos, plasmocitos, eosinófilos, macrófagos y una red de capilares sanguíneos fenestrados que están justo debajo de la lámina basal del epitelio. Además, la lámina propia de la vellosidad posee un capilar linfático que se origina localmente en un



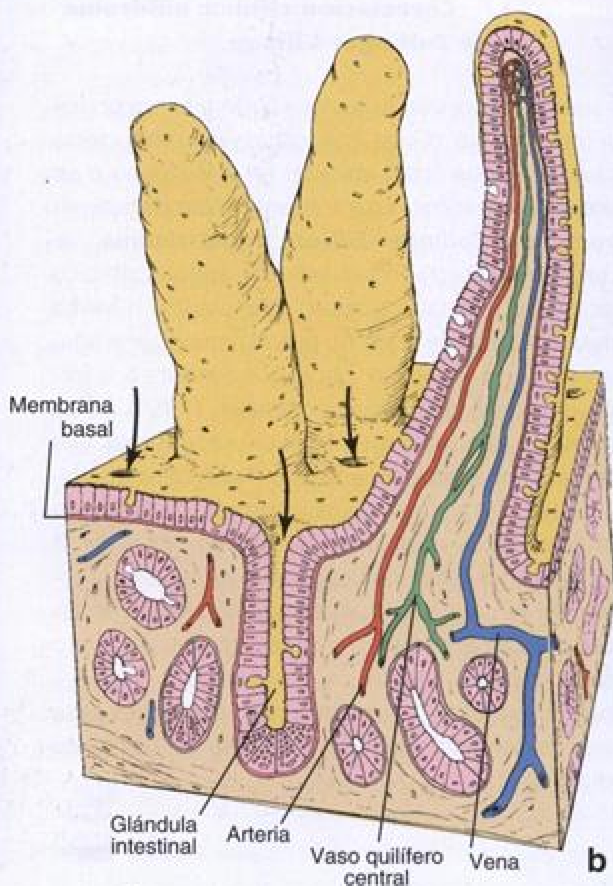


FIGURA 17.18. Vellosidades de la mucosa del intestino delgado. a. Microfotografía electrónica de barrido de la mucosa intestinal en la que se ven las vellosidades. Obsérvense los orificios (*flechas*) situados entre las bases de las vellosidades que comunican con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn). 800 ×. **b.** En este diagrama tridimensional de las vellosidades intestinales se ilustra la continuidad del epitelio que tapiza las vellosidades con el epitelio que tapiza las glándulas intestinales. Obsérvense los vasos sanguíneos y el capilar linfático terminado en fondo de saco ciego (vaso quilífero) en el centro de la vellosidad. Entre las bases de las vellosidades pueden verse los orificios de desembocadura de las glándulas intestinales (*flechas*). Además, los orificios pequeños en la superficie de las vellosidades señalan la ubicación de células caliciformes que han liberado sus gránulos.

fondo de saco ciego y recibe el nombre de ***vaso quilífero central*** (*fig. 17.19* y lámina 56, fig. 2, p. 615). Dentro de la vellosidad se extienden células musculares lisas derivadas de la muscular de la mucosa que acompañan al vaso quilífero. Estas células musculares lisas serían la explicación de los informes que postulan la contracción con acortamiento intermitente de las vellosidades, una acción que impulsaría la linfa desde los quilíferos centrales hacia la red de vasos linfáticos que hay alrededor de la muscular de la mucosa.

Las ***glándulas intestinales*** o ***criptas de Lieberkühn*** son estructuras tubulares simples que se extienden desde la muscular de la mucosa a través de todo el espesor de la lámina propia y desembocan en la superficie luminal del intestino a la altura de la base de las vellosidades (véase fig. 17.18). Las glándulas están compuestas por un epitelio simple cilíndrico que es continuo con el epitelio de las vellosidades.

Al igual que en el estómago, la lámina propia rodea las glándulas intestinales y contiene numerosas células del sistema inmunitario (linfocitos, plasmocitos, mastocitos, macrófagos y eosinófilos), en particular en las vellosidades. La lámina propia también posee muchos nódulos de tejido linfático que constituyen un componente principal del GALT (tejido linfático asociado con el intestino). Los nódulos son particularmente grandes y abundantes en el íleon, donde se ubican de preferencia en el lado intestinal que es opuesto al de la fijación del mesenterio, o sea en el borde antimesentérico del intestino (*fig. 17.20*). Estas aglomeraciones nodulares se conocen como ***conglomerados linfonodulares ileales*** o ***placas de Peyer***. En la anatomía macros-



FIGURA 17.19. Microfotografía de una vellosidad intestinal. La superficie de la vellosidad está tapizada por un epitelio simple cilíndrico cuyas células principales son enterocitos que están provistos de chapa estriada apical. También hay células caliciformes que se identifican con facilidad por la acumulación apical de gránulos de mucinógeno. Debajo del epitelio está el tejido conjuntivo laxo muy celular de la lámina propia. La lámina propia contiene una gran cantidad de células redondeadas, en su mayoría linfocitos. Además, pueden identificarse células musculares lisas. En el centro de la vellosidad hay un capilar linfático que recibe el nombre de vaso quilífero central. Cuando el vaso quilífero está dilatado, como en esta vellosidad, puede identificarse con facilidad. 160 ×.

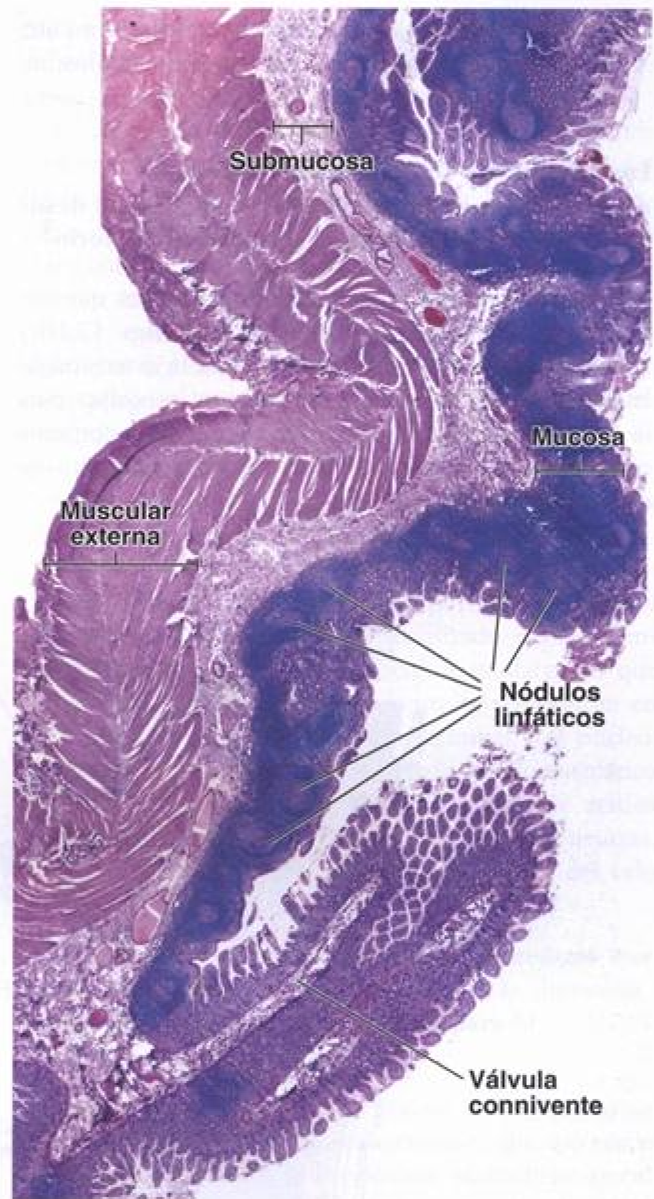


FIGURA 17.20. Microfotografía de placas de Peyer. En esta microfotografía aparece un corte longitudinal de la pared de un íleon humano. Obsérvese la gran cantidad de nódulos linfáticos en la mucosa y el corte de una válvula connivente que se proyecta hacia la luz del órgano. Los nódulos linfáticos de la placa de Peyer están ubicados principalmente dentro de la lámina propia, aunque muchos se extienden dentro de la submucosa. Están cubiertos por el epitelio intestinal que contiene enterocitos, alguna que otra célula caliciforme y células M, que son células presentadoras de antígenos especializadas. 40 ×.

cópica se ven como conjuntos de manchas blanquecinas en la mucosa.

La *muscular de la mucosa* consiste en dos capas delgadas de células musculares lisas, una circular interna y una longitudinal externa. Como ya se mencionó, desde la muscular de la mucosa se extienden finos haces de células musculares lisas hacia la lámina propia de las vellosidades.

En el epitelio de la mucosa del intestino delgado hay por lo menos cinco tipos celulares

Las células maduras del epitelio de la mucosa se hallan tanto en las glándulas intestinales como en la superficie de las vellosidades. Estas células consisten en:

- *Enterocitos*, cuya función primaria es la absorción.
- *Células caliciformes*, que son glándulas unicelulares mucosecretantes.
- *Células de Paneth*, cuya función primaria es mantener la inmunidad innata de la mucosa mediante la secreción de sustancias antimicrobianas.
- *Células enteroendocrinas*, que producen diversas hormonas endocrinas y paracrinas.

- *Células M* (*células con micropliegues*), que son enterocitos modificados que cubren grandes nódulos linfáticos de la lámina propia.

Los enterocitos son células absortivas especializadas en el transporte de sustancias desde la luz del intestino hacia el torrente circulatorio

Los ***enterocitos*** son células cilíndricas altas que tienen un núcleo de posición basal (véanse figs. 17.18 y 17.21). Las microvellosidades aumentan la extensión de la superficie apical hasta 600 veces; en los cortes para la microscopia óptica se reconocen en su conjunto como un borde celular apical irregular denominado ***chapa estriada***.

Cada microvellosidad tiene un centro de microfilamentos de actina orientados en forma paralela al eje mayor de la estructura. Los microfilamentos están anclados a la villina que se halla en la punta de la microvellosidad y también adheridos a la membrana plasmática de toda la estructura por moléculas de miosina I. Los haces de filamentos de actina se extienden dentro del citoplasma apical y se insertan en el ***velo terminal***, una red horizontal de microfilamentos contráctiles que forman una capa en la parte más apical del citoplasma y se fijan a las densidades intracelulares asociadas con la zonula adherens. La contracción del velo terminal determina que las microvellosidades se separen, lo que acrecienta el espacio entre ellas de modo que se exponga una extensión mayor de superficie para

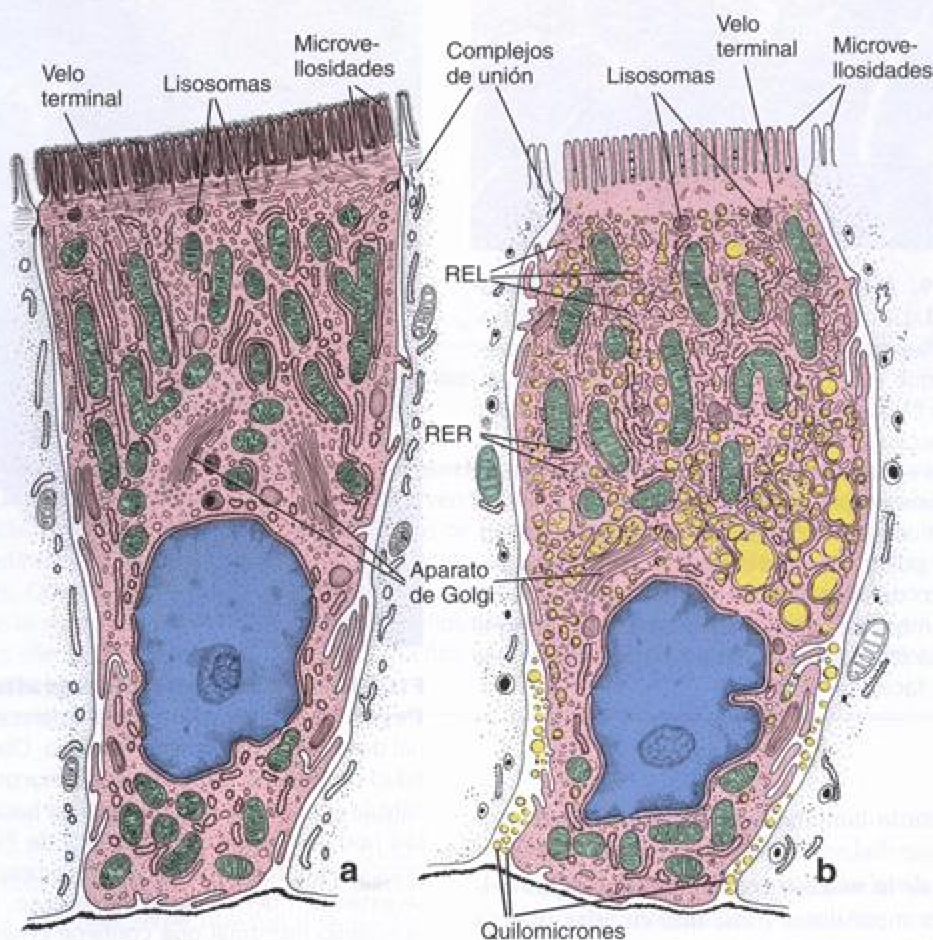


FIGURA 17.21. Diagramas de un enterocito en diferentes fases de absorción. a. Esta célula tiene una chapa estriada (borde estriado) en su superficie apical y complejos de unión que aíslan la luz del intestino del espacio intercelular lateral. En el dibujo aparece el complemento de orgánulos característico. **b.** En esta célula se ilustra la distribución lipídica durante la absorción de las grasas, según se ve con el MET. En un primer momento los lípidos aparecen asociados con las microvellosidades de la chapa estriada. Luego son captados por la célula y se ven dentro de vesículas del retículo endoplasmático liso (REL) en la región apical del citoplasma. Los lípidos rodeados de membrana pueden rastrearse hasta el centro de la célula, donde muchas de las vesículas que los contienen se fusionan. Después los lípidos son expulsados hacia el espacio intercelular lateral. Los lípidos extracelulares, denominados quilomicrones, atraviesan la lámina basal para continuar su camino hacia la linfa. (Basada en Lentz TL. Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

que ocurra la absorción. Además, la contracción del velo terminal contribuiría a "cerrar" las brechas dejadas en la lámina epitelial por la exfoliación de las células envejecidas. Los enterocitos están unidos entre sí y a las células caliciformes, a las células enteroendocrinas y a otras células del epitelio por complejos de unión.

Las uniones estrechas (*zonulae occludentes*) establecen una barrera entre la luz intestinal y el compartimiento intercelular epitelial

Las zonulae occludentes (uniones estrechas o herméticas) entre la luz intestinal y el compartimiento de tejido conjuntivo del organismo permiten la retención selectiva de las sustancias absorbidas por los enterocitos. Como se mencionó en la sección sobre uniones ocluyentes, el "hermetismo" de estas uniones puede variar.

En zonulae occludentes relativamente impermeables, como lo son las del íleon y las del colon, para mover solutos a través de la barrera hace falta un transporte activo. En los términos más sencillos, hay sistemas de transporte activo, por ejemplo bombas de sodio (ATPasa de Na^+/K^+), ubicados en la membrana plasmática lateral que reducen temporalmente la concentración citoplasmática de Na^+ al transportar el catión a través de esta membrana hacia el espacio extracelular por debajo del nivel de la zonula occludens. Este transporte de Na^+ crea una concentración intercelular alta del catión y así determina que salga agua de la célula hacia el espacio intercelular, lo que reduce las concentraciones de agua y Na^+ en la célula. En consecuencia, el agua y el Na^+ entran en la célula por su superficie apical y salen a través de la membrana plasmática lateral siempre que la bomba de sodio continúe funcionando. El aumento de la osmolaridad en el espacio intercelular atrae el agua hacia este espacio y eso crea una presión hidrostática que impulsa Na^+ y agua a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo.

En los epitelios con zonulae occludentes más permeables, como el del duodeno y el del yeyuno, una bomba de sodio también genera una concentración intracelular baja de Na^+. Sin embargo, cuando el contenido del duodeno y del yeyuno es hipotónico, una absorción considerable de agua, junto con Na^+ adicional y otros solutos pequeños, ocurre directamente a través de las zonulae occludentes de los enterocitos hacia los espacios intercelulares. Este mecanismo de absorción se conoce como ***arrastre del solvente***.

Otros mecanismos de transporte también aumentan las concentraciones de sustancias específicas, como monosacáridos, aminoácidos y otros solutos, en el espacio intercelular. Estas sustancias luego se difunden o fluyen a favor de sus gradientes de concentración dentro del espacio intercelular para atravesar la lámina basal epitelial e introducirse en los capilares fenestrados de la lámina propia ubicados justo debajo del epitelio.

Las moléculas que son demasiado grandes para entrar en los vasos sanguíneos, como las partículas de lipoproteínas, se introducen en el vaso quilífero central.

La superficie celular lateral de los enterocitos exhibe prolongaciones citoplasmáticas complejas aplanadas (pliegues) que se interdigitan con las de las células contiguas (véase fig. 5.19). Estos pliegues aumentan la extensión de la superficie lateral de la célula y de esa manera acrecientan la cantidad de membrana plasmática que contiene enzimas de transporte. Durante la absorción activa, en especial de solutos, agua y lípidos, estos ***pliegues laterales*** se separan y agrandan el compartimiento intercelular. La gran presión hidrostática de los solventes y solutos acumulados causa un flujo direccionado a través de la lámina basal del epitelio hacia la lámina propia de tejido conjuntivo (véase fig. 5.1).

Además de las especializaciones de membrana asociadas con la absorción y el transporte, el citoplasma del enterocito también está especializado para desempeñar estas funciones. Las mitocondrias alargadas que proveen la energía para el transporte se concentran en el citoplasma apical entre el velo terminal y el núcleo. Los túbulos y las cisternas del retículo endoplasmático liso (REL), que participan en la absorción de ácidos grasos y glicerol y en la resíntesis de las grasas neutras, se encuentran en el citoplasma apical debajo del velo terminal.

Los enterocitos también son células secretoras que producen las enzimas necesarias para la digestión terminal y la absorción, así como para la secreción de agua y electrólitos

La función secretora de los enterocitos, que consiste principalmente en la síntesis de enzimas glucoproteicas que se insertarán en la membrana plasmática apical, tiene como correlato morfológico los rimeros de cisternas del Golgi en la región supranuclear inmediata y los ribosomas libres y el RER a los lados del aparato de Golgi (véase fig. 17.21). En el citoplasma apical, justo debajo del velo terminal y a lo largo de la membrana plasmática lateral, hay pequeñas vesículas de secreción que contienen glucoproteínas destinadas a la superficie celular. Sin embargo, para distinguir estas ***vesículas de secreción*** de las vesículas endocíticas o de lisosomas pequeños es preciso utilizar métodos histoquímicos o radioautográficos.

El intestino delgado también secreta agua y electrólitos. Esta actividad ocurre principalmente en las células de las glándulas intestinales. Se cree que la secreción producida por estas glándulas contribuye al proceso de digestión y absorción al mantener un estado líquido adecuado del quilo (contenido intestinal semidigerido). En condiciones normales la absorción de líquido por el enterocito de una vellosidad está equilibrada con la secreción de líquido por el enterocito de una glándula intestinal.

Las células caliciformes representan glándulas unicelulares que están dispersas entre las otras células del epitelio intestinal

Al igual que en otros epitelios, las *células caliciformes* del intestino producen moco. En el intestino delgado las células caliciformes aumentan en cantidad desde el duodeno hasta la porción terminal del íleon. Además, como en otros epitelios, dado que el mucinógeno hidrosoluble se pierde durante la preparación del tejido para realizar los cortes que luego se tiñen con H-E, la parte de la célula que normalmente contiene los gránulos de secreción aparece vacía. La inspección con el MET permite comprobar una gran acumulación de gránulos de mucinógeno en el citoplasma apical que distiende esta región de la célula y distorsiona la forma de las células vecinas (*fig. 17.22*). Con la región celular apical repleta de gránulos de mucinógeno la porción basal de la célula parece una columna delgada. Esta región basal es muy basófila en los preparados histológicos porque está ocupada por un núcleo heterocromático, un RER extenso y ribosomas libres. Las mitocondrias también están concentradas en el citoplasma basal. La forma característica de esta célula, con su dilatación apical por la acumulación de gránulos y su región basal muy estrecha, es la causa del nombre caliciforme, por su semejanza con un "cáliz". Una colección extensa de cisternas aplanadas del aparato de Golgi forma una concavidad amplia alrededor de los gránulos de mucinógeno nuevos que es contigua a la porción basal de la célula (*fig. 17.23*). Las microvellosidades de las células caliciformes están restringidas en el fino reborde de citoplasma (la teca) que rodea la porción apicolateral de la acumulación de gránulos de mucinógeno. Las microvellosidades son más obvias en las células caliciformes inmaduras que hay en la mitad basal de las glándulas intestinales.

Las células de Paneth desempeñan un papel en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado

Las *células de Paneth* están situadas en la base de las glándulas intestinales. (A veces aparecen unas pocas en el colon normal y su cantidad puede aumentar en ciertos estados patológicos.) Poseen un citoplasma basal basófilo, un aparato de Golgi supranuclear y grandes gránulos de secreción apicales que son muy acidófilos y refráctiles. Estos gránulos permiten la fácil identificación de la célula en los cortes histológicos de rutina (*fig. 17.24*).

Los gránulos de secreción contienen la enzima antibacteriana lisozima, α-defensinas, otras glucoproteínas, una proteína con arginina abundante (la causa probable de la intensa acidofilia) y cinc. La lisozima digiere las paredes celulares de ciertos grupos de bacterias. Las α-defensinas son homólogas de péptidos que funcionan como mediadores en los linfocitos T CD8+ citotóxicos. Esta acción antibacteriana y su capacidad de fagocitar ciertas bacterias y protozoos indican que las células de Paneth desempeñan un papel en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

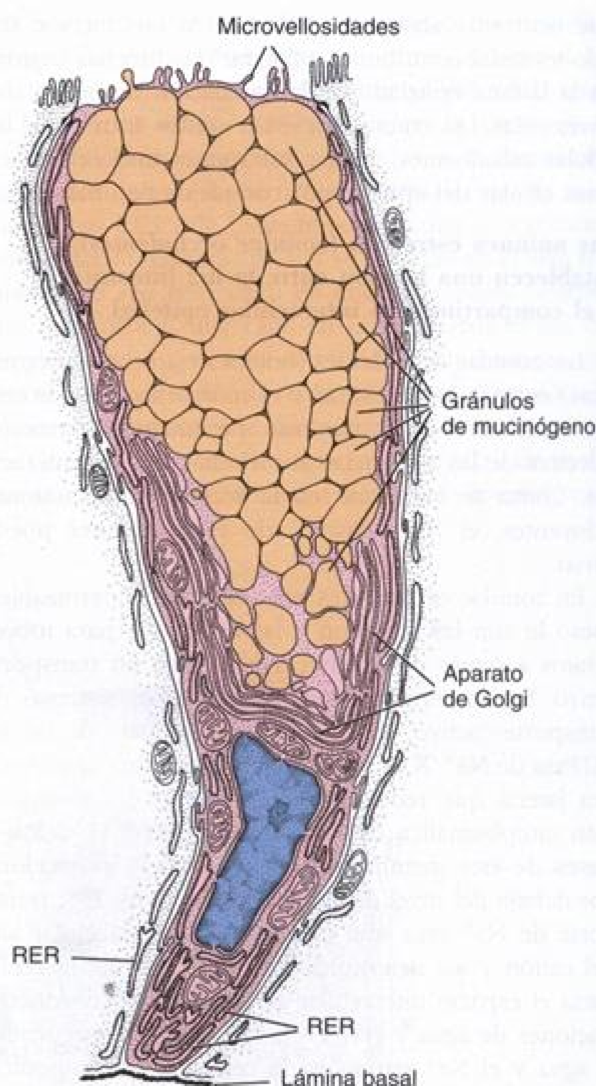


FIGURA 17.22. Diagrama de una célula caliciforme. El núcleo está en la porción celular basal. La mayor parte de la célula está llena de gránulos de mucinógeno que le imparten la forma de copa o cáliz característica de la microscopia óptica. En la base y la parte inferior de los lados del cúmulo granular se ven los sáculos aplanados del gran aparato de Golgi. Los demás orgánulos se distribuyen en el resto del citoplasma, en especial en la región perinuclear y basal de la célula. (Basada en Neutra MR, Leblond CP. Synthesis of the carbohydrate of mucus in the Golgi complex as shown by electron microscope radioautography of goblet cells from rats injected with glucose-H^3. J Cell Biol 1966;30:119-136.)

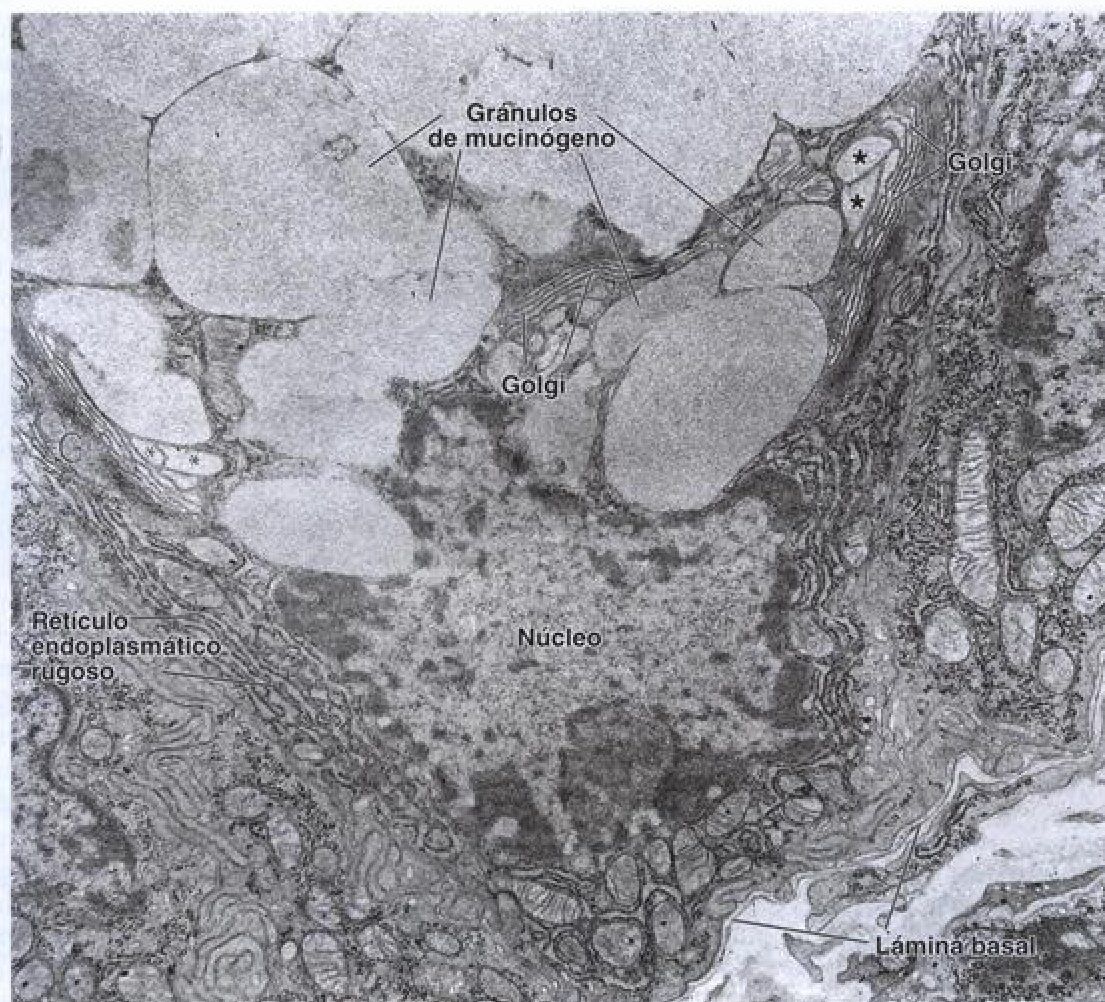


FIGURA 17.23. Microfotografía electrónica de la porción basal de una célula caliciforme. La célula está apoyada sobre la lámina basal. La porción basal de la célula contiene el núcleo, retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias. Justo encima del núcleo hay una cantidad abundante de dictiosomas del aparato de Golgi. Conforme el producto mucinoso se acumula en las cisternas del Golgi estas se distienden (*asteriscos*). Los grandes gránulos de mucinógeno llenan casi toda la región celular apical y en conjunto forman el "cáliz mucoso" visible con el microscopio óptico que les ha dado el nombre a estas células. 15 000 ×.

Las células enteroendocrinas del intestino delgado producen casi todas las mismas hormonas peptídicas que en el estómago

Las *células enteroendocrinas* del intestino delgado se parecen a las que hay en el estómago. Están concentradas en la porción basal de las glándulas intestinales pero migran lentamente y pueden aparecer a cualquier altura en cada vellosidad (*fig. 17.25*). Casi todas las mismas hormonas peptídicas identificadas en este tipo celular en el estómago pueden detectarse en las células enteroendocrinas del intestino (véase el cuadro 17.1). La *CCK*, la *secretina*, el *GIP* y la *motilina* son los reguladores más activos de la fisiología gastrointestinal que se liberan en esta porción del tubo digestivo (véase fig. 17.13). La CCK y la secretina aumentan la actividad pancreática y vesicular e inhiben la función secretora y la motilidad gástricas. El GIP estimula la liberación de insulina por el páncreas y la motilina induce la motilidad gástrica e intestinal. Aunque se han aislado otros péptidos producidos por las células enteroendocrinas, todavía no se los considera hormonas y por ende se los llama *candidatos hormonales* (p. 577). Las células enteroendocrinas también producen por lo menos dos hormonas, somatostatina e histamina, que actúan como *hormonas paracrinas* (véase p. 577), es decir hormonas que ejercen efectos locales y no circulan por el torrente sanguíneo. Además, varios péptidos son secretados por las células nerviosas ubicadas en la submucosa y la muscular externa. Estos péptidos, llamados *hormonas neurocrinas*, están representados por el VIP, la bombesina y las encefalinas. Sus funciones se reseñan en el cuadro 17.2.

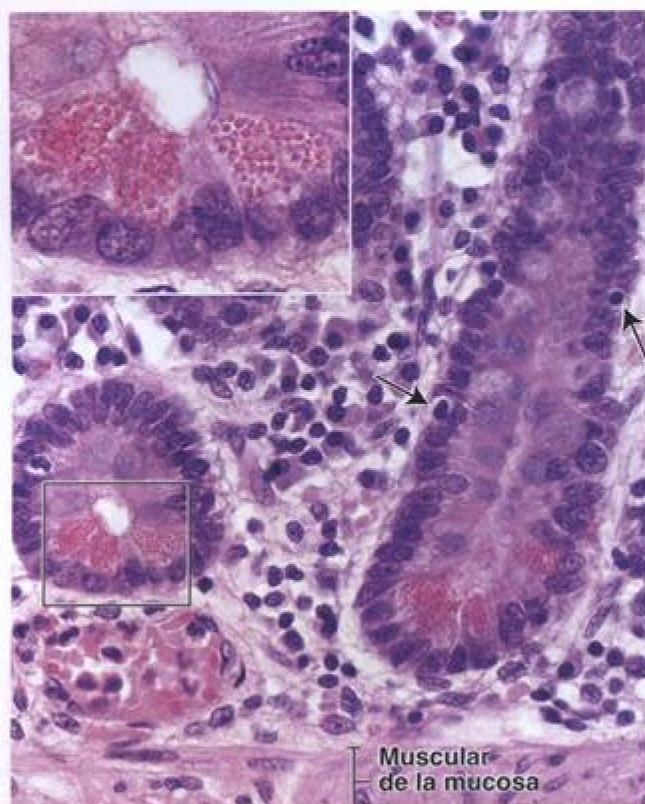


FIGURA 17.24. Microfotografía de glándulas intestinales en las que se ven las células de Paneth. Esta microfotografía muestra la base de las glándulas intestinales (yeyunales) en un corte histológico teñido con H-E. La glándula de la derecha aparece en corte longitudinal mientras que a la izquierda de la fotografía hay una glándula seccionada transversalmente. Las células de Paneth están ubicadas como es típico en la base de las glándulas intestinales y se ven bien con el microscopio óptico a causa de la tinción eosinófila intensa de sus gránulos. La lámina propia contiene una cantidad abundante de plasmocitos, linfocitos y otras células del tejido conjuntivo. Obsérvese que hay varios linfocitos en el epitelio glandular (*flechas*). 240 ×. **Detalle.** Este aumento mayor de la región contenida dentro del *rectángulo* permite ver bien el citoplasma basófilo característico de la porción basal de las células y las grandes acumulaciones de gránulos de secreción birrefringentes muy eosinófilos en la porción celular apical. Es probable que una proteína con mucha arginina contenida en los gránulos sea la causa de la reacción eosinófila intensa. 680 ×.

Las células M conducen microorganismos y otras macromoléculas desde la luz intestinal hacia las placas de Peyer

Las ***células M*** son células epiteliales que están sobre las placas de Peyer y otros nódulos linfáticos grandes y que difieren mucho de las células epiteliales intestinales vecinas (véanse las consideraciones funcionales en el recuadro 17.5). Las células M poseen ***micropliegues*** en lugar de microvellosidades en su superficie apical y captan microorganismos y macromoléculas de la luz en vesículas endocíticas. La célula M es una célula transportadora de antígenos. Las vesículas se transportan hacia la membrana basolateral, donde eliminan su contenido hacia el espacio intercelular del epitelio en la vecindad de linfocitos T $CD4^+$. Así, las sustancias que se introducen en el organismo desde la luz intestinal a través de las células M entran en contacto con células del sistema inmunitario al alcanzar la superficie basolateral. Los antígenos que entran en contacto con los linfocitos de esta manera estimulan una respuesta en el GALT que se describirá después.

Las células intermedias tienen características tanto de células caliciformes como de células absortivas inmaduras

Las ***células intermedias***, que constituyen la mayoría de las células en la mitad basal de las glándulas intestinales, todavía tienen la capacidad de dividirse y suelen sufrir una o dos mitosis antes de comprometerse a la diferenciación en células absortivas o caliciformes. Estas células poseen microvellosidades irregulares cortas con filamentos centrales largos que se extienden en profundidad hacia el citoplasma apical y establecen muchas uniones maculares (desmosomas) con las células contiguas. Pequeños gránulos de secreción símil mucina forman una columna en el centro del citoplasma supranuclear. Las células intermedias predestinadas a convertirse en células caliciformes desarrollan una pequeña colección redondeada de gránulos de secreción justo debajo de la membrana plasmática apical mientras que las que están predestinadas a convertirse en células absortivas pierden los gránulos y comienzan a acumular mitocondrias, RER y ribosomas libres en el citoplasma apical.

El GALT es prominente en la lámina propia del intestino delgado

Como ya se mencionó, la lámina propia del tubo digestivo está superpoblada de elementos del sistema inmunitario; alrededor de un cuarto de la mucosa consiste en una capa de organización laxa que contiene nódulos linfáticos, linfocitos, macrófagos, plasmocitos y eosinófilos en la lámina propia (lámina 51, fig. 3, p. 605). Los linfocitos también aparecen entre las células epiteliales. Este GALT sirve como barrera inmunológica en toda la extensión del tubo digestivo. En cooperación con las células epiteliales suprayacentes, en particular las células M, el tejido linfático toma muestras de los antígenos que hay en los espacios intercelulares del epitelio. Los linfocitos y otras células presentadoras de antígenos procesan los antígenos y migran hacia los nódulos linfáticos de la lámina propia donde se activan, lo que conduce a la secreción de anticuerpos por los plasmocitos recién diferenciados.

En la lámina propia del intestino la mayoría de los plasmocitos secretan IgA dimérica en lugar de IgG, que

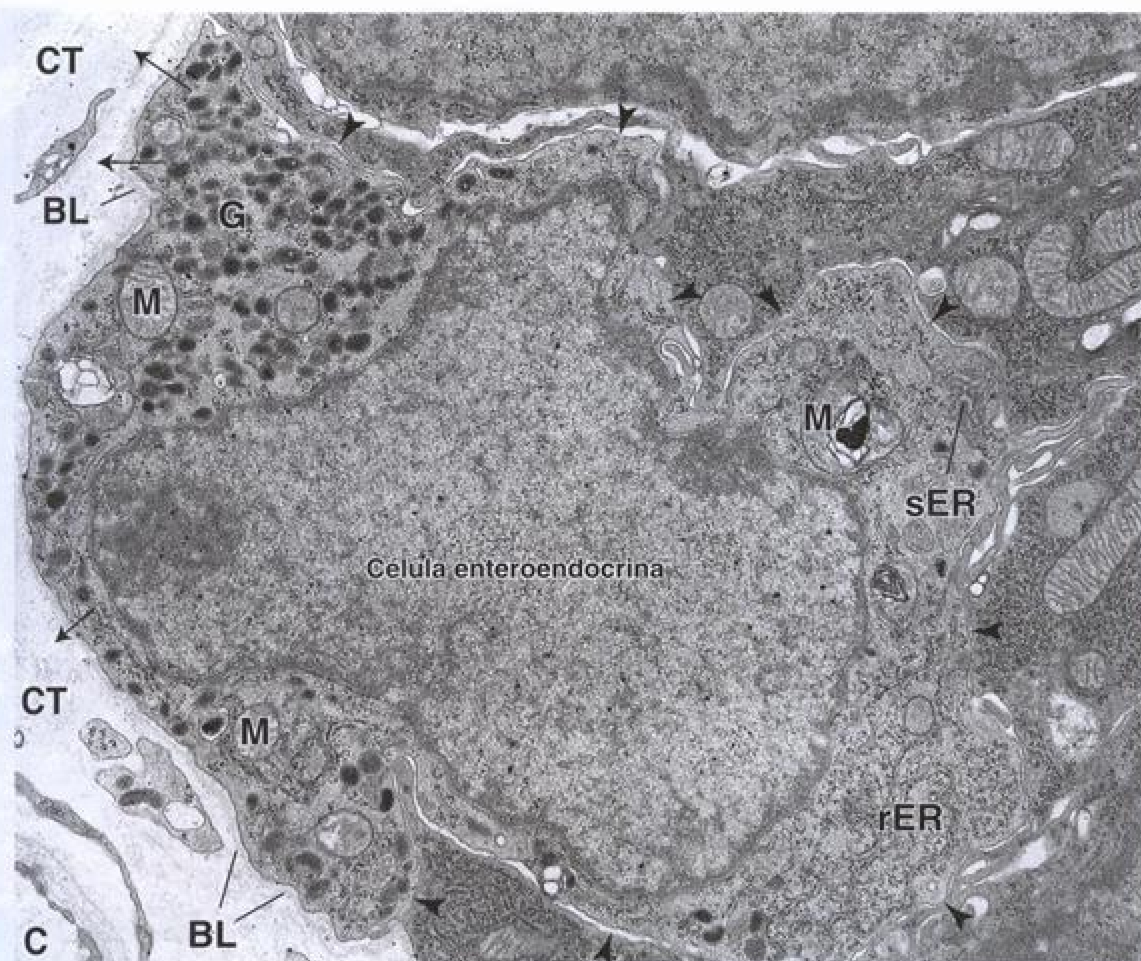


FIGURA 17.25. Microfotografía electrónica de una célula enteroendocrina del colon. Las *puntas de flecha* señalan los límites entre la célula enteroendocrina y las células epiteliales contiguas. La base de la célula enteroendocrina está apoyada sobre la lámina basal (*BL*). Esta célula no se extiende hacia la superficie luminal del epitelio. Los numerosos gránulos de secreción (*G*) de la base celular se secretan hacia el tejido conjuntivo (*CT*), a través de la lámina basal, en el sentido que indican las *flechas*. *C*, capilar; *M*, mitocondrias; *rER*, retículo endoplasmático rugoso; *sER*, retículo endoplasmático liso.

es más común; otros plasmocitos producen IgM e IgE. La IgA se transporta a través del epitelio ligada a un componente glucoproteico secretor (75 kDa) que es sintetizado por los enterocitos e insertado en la membrana plasmática basal para que funcione como un receptor de la IgAa. El complejo de la IgA y el componente secretor entra en la célula epitelial por endocitosis a la altura de la membrana plasmática basal y luego se libera hacia la luz intestinal por exocitosis desde la membrana plasmática apical (*fig. 17.26*). En la luz la IgA se une a antígenos, toxinas y microorganismos. La IgA secretora (sIgA) es la principal molécula inmunitaria de la mucosa y es el único isotipo inmunoglobulínico que puede atravesar selectivamente el epitelio de la mucosa para alcanzar la luz del intestino. Un poco de IgE se une a la membrana plasmática de los mastocitos de la lámina propia, lo que los sensibiliza a antígenos específicos provenientes de la luz intestinal.

Submucosa

Una característica distintiva del duodeno es la presencia de glándulas submucosas

La submucosa está formada por un tejido conjuntivo denso que en algunos sitios focalizados contiene acumulaciones de adipocitos. Una característica conspicua del duodeno es la presencia de ***glándulas submucosas***, también conocidas como ***glándulas de Brunner***.

Las glándulas submucosas tubulares ramificadas del duodeno poseen células secretoras con características tanto de células productoras de cimógeno como de células productoras de moco (*fig. 17.27*). La secreción de estas glándulas tiene un pH de 8,1 a 9,3 y contiene glucoproteínas neutras y alcalinas e iones de bicarbonato. Es probable que esta secreción muy alcalina sirva para proteger al intestino delgado proximal al neutralizar el quimo ácido que llega desde el estómago.

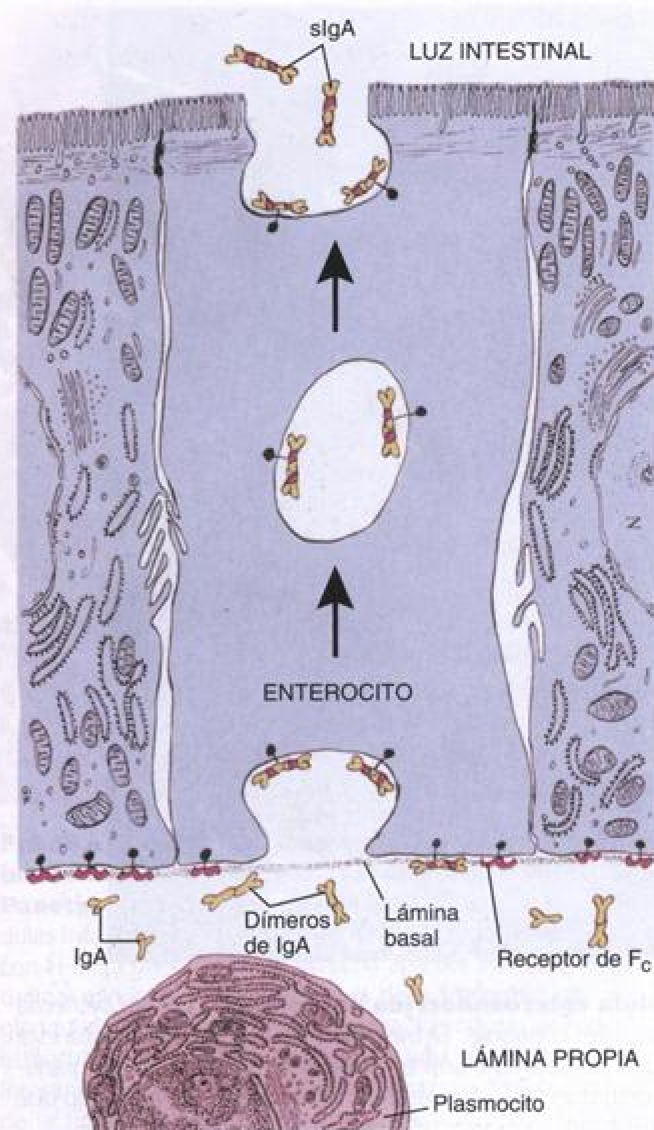


FIGURA 17.26. Diagrama que ilustra la secreción y el transporte de la inmunoglobulina A (IgA). La inmunoglobulina A (*IgA*) es secretada por los plasmocitos hacia la lámina propia. Allí se dimeriza y luego se une a un receptor de F_c transmembrana ubicado en la membrana del enterocito. La porción extracelular del receptor de membrana permanecerá con el dímero de IgA y después se convertirá en el componente secretor de la IgA. El complejo IgA-receptor entra en la célula por endocitosis y es transportado hacia la superficie apical dentro de vesículas endocíticas (un proceso denominado transcitosis). La vesícula se fusiona con la membrana plasmática apical y libera el complejo IgA-receptor en la forma de IgA secretora (*sIgA*). El tamaño de los monómeros y los dímeros de IgA, de los receptores de F_c y de las vesículas endocíticas se ha exagerado mucho con fines didácticos. Las dimensiones reales de las vesículas que participan en el proceso se parecen más a las ilustradas en los enterocitos vecinos.

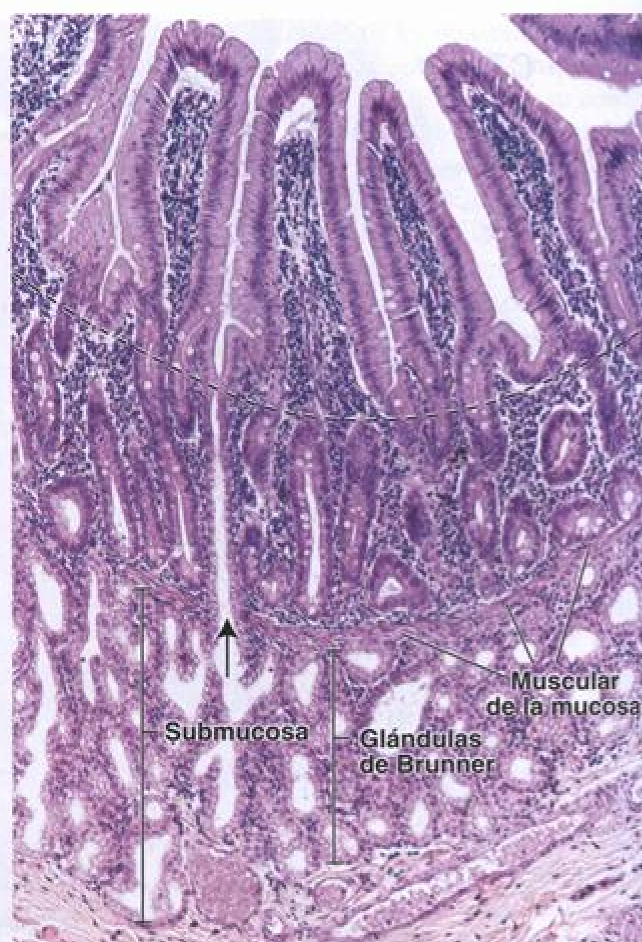


FIGURA 17.27. Microfotografía de glándulas de Brunner en el duodeno. Esta microfotografía muestra parte de la pared duodenal en un corte teñido con H-E. Una característica distintiva del duodeno es la presencia de glándulas de Brunner. La *línea de puntos* marca el límite entre las vellosidades y las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) típicas. Estas últimas se extienden hasta la muscular de la mucosa. Debajo de la mucosa está la submucosa, que contiene las glándulas de Brunner. Estas son glándulas tubulares ramificadas cuyo componente secretor consiste en células cilíndricas. El conducto excretor de la glándula de Brunner se abre en la luz de la glándula intestinal (*flecha*). 120 ×.

También acerca el pH del contenido intestinal a los valores óptimos para la acción de las enzimas pancreáticas que llegan al duodeno.

Muscular externa

La *muscular externa* está compuesta por una capa interna de células musculares lisas de disposición circular y una capa externa de las mismas células pero distribuidas en sentido longitudinal. Entre estas dos capas musculares están situados los componentes principales del plexo mientérico o plexo de Auerbach (*fig. 17.28*). En el intestino delgado se producen dos clases de contracciones musculares. Las contracciones locales desplazan el contenido intestinal en dirección tanto proximal como distal y se denominan ***contracciones de segmentación***. Estas contracciones son causadas principalmente por la capa de músculo circular y tienen la función de movilizar localmente el quilo, mezclarlo con los jugos digestivos y hacerlo entrar en contacto con la mucosa para que se absorba el producto de la digestión. Las ***contracciones peristálticas***, que constituyen la segunda clase, se deben a la acción coordinada de ambas capas musculares (circular y longitudinal) y desplazan el contenido del intestino en dirección distal.

Serosa

La *serosa* de las partes del intestino delgado que están cubiertas por peritoneo dentro de la cavidad abdominal se adecua a la descripción general presentada al principio de este capítulo.

Renovación celular epitelial en el intestino delgado

Todas las células maduras del epitelio intestinal derivan de una sola población de células madre

Las células madre están situadas en la base de las glándulas intestinales. La ***zona de replicación celular*** está restringida en la mitad basal de la glándula. Una célula destinada a convertirse en célula caliciforme o célula absortiva suele sufrir varias mitosis adicionales después de abandonar el fondo común de células

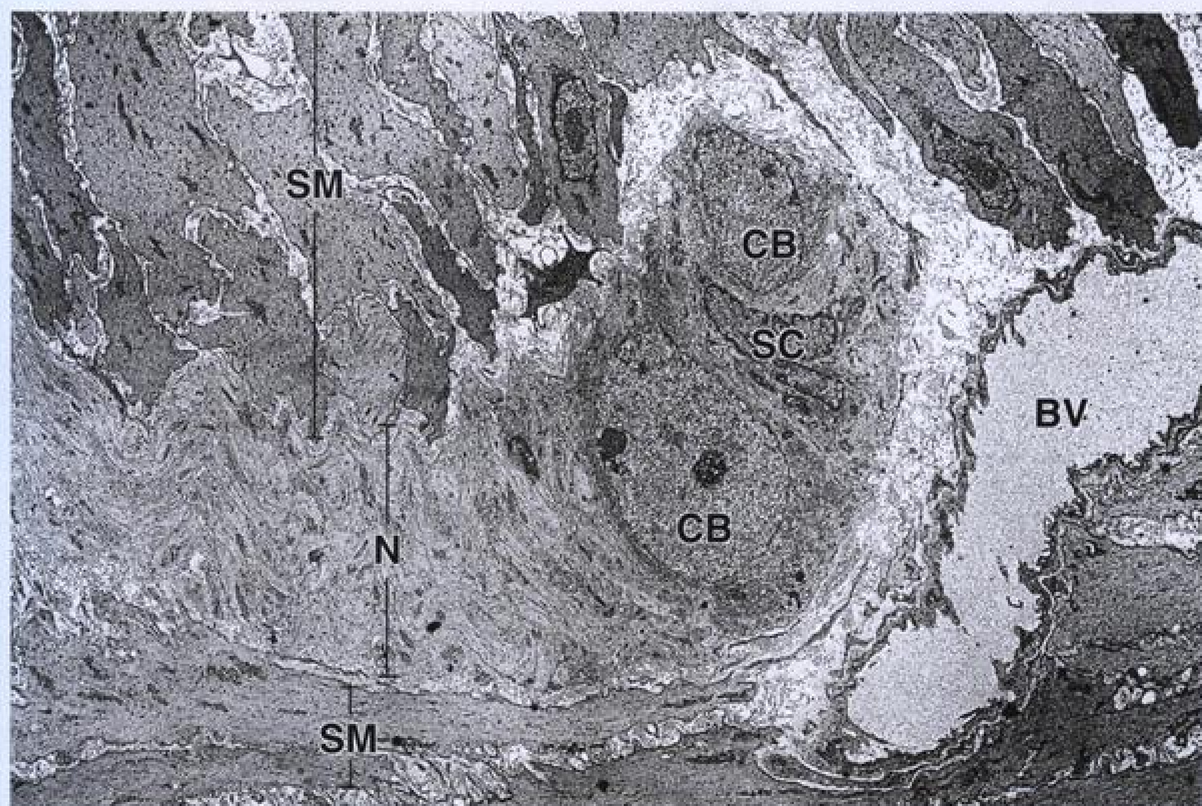


FIGURA 17.28. Microfotografía electrónica del plexo mientérico (de Auerbach). El plexo está situado entre las dos capas de músculo liso (*SM*) de la muscular externa. Consiste en somas neuronales (*CB*) y una red extensa de fibras nerviosas (*N*). Junto a los somas neuronales se ve una célula satélite (*SC*), también conocida como célula glial entérica. Estas células tienen características estructurales y químicas en común con las células gliales del sistema nervioso central. *BV*, vaso sanguíneo. 3 800 ×.

Recuadro 17.4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos

La membrana plasmática de las microvellosidades del enterocito interviene tanto en la digestión como en la absorción. Hay enzimas digestivas que están ancladas en la membrana plasmática y sus grupos funcionales se extienden hacia afuera para formar parte del glucocáliz. Esta distribución acerca los productos finales de la digestión al sitio en el que serán absorbidos. Entre las enzimas hay peptidasas y disacaridasas. La membrana plasmática de las microvellosidades apicales también contiene la enzima *enteropeptidasa* (*enterocinasa*), que es de particular importancia en el duodeno, donde convierte el tripsinógeno en tripsina. La tripsina luego puede continuar la conversión adicional del tripsinógeno y también convierte varios cimógenos pancreáticos en sus enzimas activas (*fig. 17.29*). En los párrafos que siguen se reseñan la digestión y la absorción de los tres tipos principales de alimentos.

Los ***triacilgliceroles*** se degradan a glicerol, monoacilgliceroles y ácidos grasos de cadena larga y de cadena corta. Estas sustancias son emulsionadas por las sales biliares y se introducen en la región apical del enterocito. Aquí el glicerol y los ácidos grasos de cadena larga se reesterifican para formar triacilgliceroles. Los triacilgliceroles resintetizados aparecen primero en las vesículas apicales del REL (véase fig. 17.21), luego en el aparato de Golgi (donde son convertidos en ***quilomicrones***, pequeñas gotitas de grasas neutras) y por último en vesículas que transportan los quilomicrones hacia el espacio intercelular lateral. Los quilomicrones se alejan del intestino a través de capilares venosos y vasos quilíferos. Los ácidos grasos de cadena corta y el glicerol abandonan el intestino exclusivamente a través de capilares tributarios de la vena porta que llegan al hígado.

La digestión final de los ***carbohidratos*** es efectuada por enzimas unidas a las microvellosidades de los enterocitos (*fig. 17.30*). La galactosa, la glucosa y la fructosa llegan al hígado a través de los vasos del sistema porta hepático. Algunos lactantes y cierto porcentaje de los adultos no toleran la leche ni los productos lácteos no fermentados porque carecen de lactasa, la disacaridasa que escinde la lactosa en glucosa y galactosa. Si ingieren leche estas personas sufren distensión abdominal a causa del gas producido por la digestión bacteriana de la lactosa no procesada y padecen diarreas. El trastorno se alivia por completo al retirar la lactosa (disacárido de la leche) de la dieta. En algunos sujetos la intolerancia a la leche también se puede aliviar en forma parcial o total mediante el uso de productos lácteos deslactosados o tabletas de lactasa (la enzima que digiere la lactosa) que se expenden en el comercio sin necesidad de prescripción médica.

La digestión y la absorción de las ***proteínas*** se ilustran en la *figura 17.31*. Los principales productos finales de la digestión de las proteínas son los aminoácidos y estos son absorbidos por los enterocitos. No obstante, algunos péptidos también se absorben y obviamente se degradan dentro de la célula intestinal. En un trastorno de la absorción de los aminoácidos (enfermedad de Hartnup) aparecen aminoácidos libres en la sangre cuando los pacientes reciben dipéptidos pero no cuando reciben los aminoácidos libres. Esto sustenta la conclusión de que los dipéptidos de ciertos aminoácidos se absorben por un mecanismo diferente del correspondiente a los aminoácidos libres.

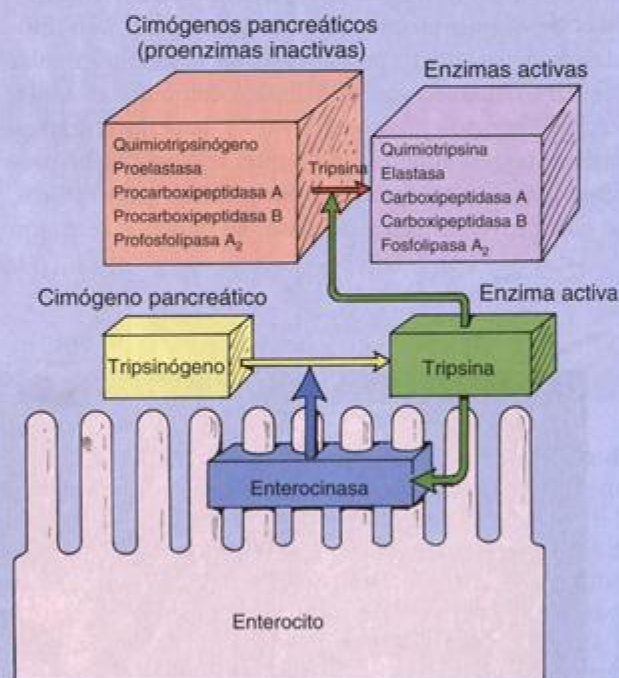


FIGURA 17.29. Diagrama que ilustra los acontecimientos en la activación de las enzimas proteolíticas del páncreas. La mayoría de las enzimas (proteasas) pancreáticas se secretan en la forma de proenzimas inactivas. Su activación se desencadena ante la llegada del quimo al duodeno. Esto estimula a las células de la mucosa para que liberen y activen la enterocinasa (*prisma rectangular azul*) en el glucocáliz. La enterocinasa activa al tripsinógeno y lo convierte en su forma activa, la tripsina (*prisma rectangular verde*). A su vez la tripsina activa otras proenzimas pancreáticas (*cubo anaranjado*) y las convierte en sus formas activas (*cubo lila*). Las proteasas activas hidrolizan enlaces peptídicos de proteínas y polipéptidos y los reducen a péptidos pequeños y aminoácidos.

Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos (cont.)

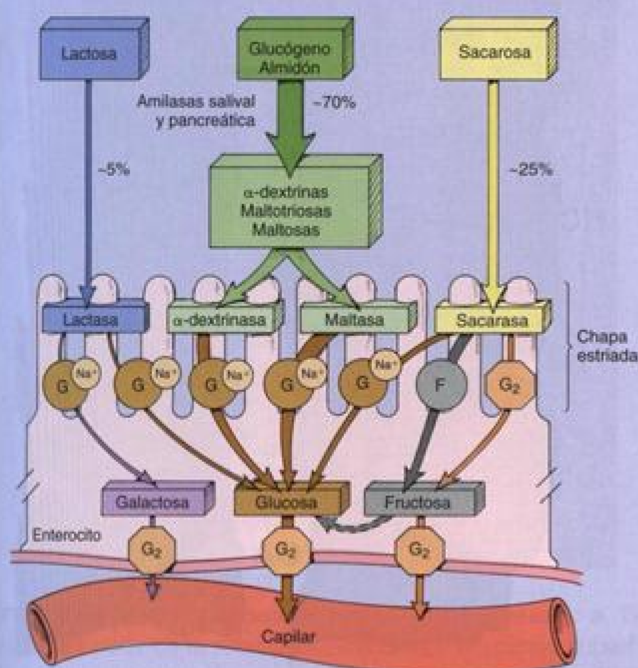


FIGURA 17.30. Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de los carbohidratos por el enterocito. Los carbohidratos llegan al tubo digestivo en la forma de monosacáridos (p. ej., glucosa, fructosa y galactosa), disacáridos (p. ej., sacarosa, lactosa y maltosa) y polisacáridos (p. ej., glucógeno y almidón). Las enzimas que intervienen en la digestión de los carbohidratos grandes se clasifican en amilasas salivales y amilasas pancreáticas. La digestión adicional se realiza en la chapa estriada de los enterocitos por la acción de enzimas que degradan los oligosacáridos y los disacáridos en tres monosacáridos básicos (glucosa, galactosa y fructosa). La glucosa y la galactosa son absorbidas por el enterocito mediante transporte activo que utiliza transportadores de glucosa dependientes de Na^+ (SGLT1). Estos transportadores están ubicados en la membrana celular apical (*círculos pardos con los rótulos G y Na^+*). La fructosa se introduce en la célula por medio de transporte facilitado independiente de Na^+ que utiliza los transportadores de glucosa GLUT5 (*círculo gris con el rótulo F*) y GLUT2 (*octágono anaranjado con el rótulo G_2*). Luego los tres monosacáridos absorbidos atraviesan la membrana celular basal del enterocito (para lo cual utilizan los transportadores de glucosa GLUT2) y pasan a los capilares subyacentes de la circulación portal que los conducen hacia a su destino final, el hígado.

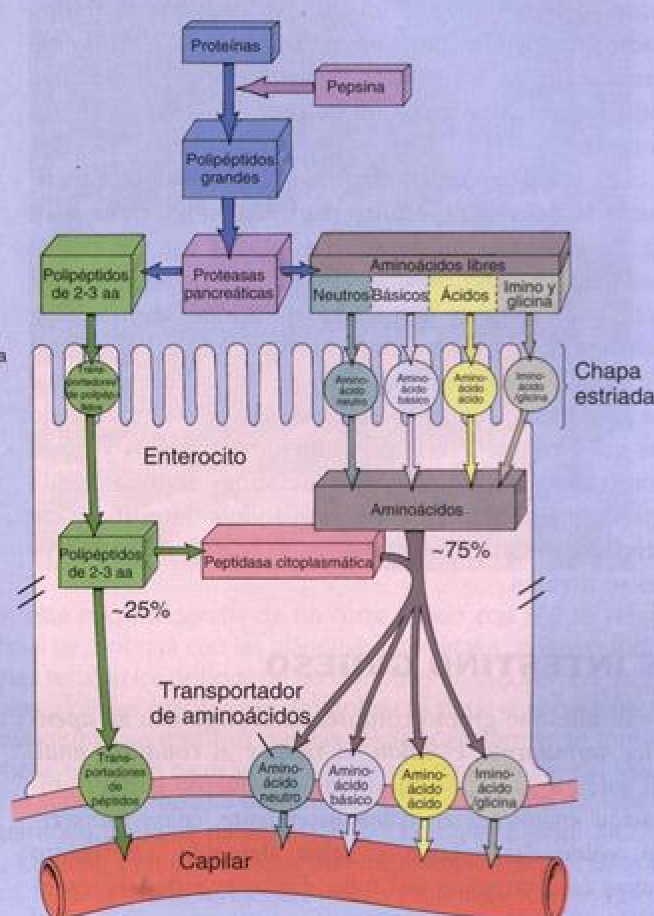


FIGURA 17.31. Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de las proteínas por el enterocito. Las proteínas que llegan al tubo digestivo son digeridas completamente hasta aminoácidos (aa) libres y pequeños fragmentos dipeptídicos o tripeptídicos. La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la pepsina, que las hidroliza en polipéptidos grandes. La siguiente etapa ocurre en el intestino delgado por la acción de las enzimas proteolíticas pancreáticas. El proceso de la activación se ilustra en la figura 17.29. Los aminoácidos libres son transportados por cuatro transportadores de aminoácidos diferentes y los oligopéptidos de dos y tres aminoácidos por varios transportadores de dipéptidos y tripéptidos hacia el interior de la célula y luego desde allí hacia los capilares subyacentes de la circulación portal.

madre. Las células epiteliales migran hacia arriba en la glándula intestinal y ascienden por la vellosidad hasta que se exfolian en su extremo. Los estudios radioautográficos han demostrado que el tiempo de renovación de las células absortivas y de las células caliciformes en el intestino delgado humano es de 5 a 6 días.

Las células enteroendocrinas y las células de Paneth también derivan de células madre situadas en la base de las glándulas intestinales. Las células enteroendocrinas parecen dividirse una sola vez antes de sufrir diferenciación. Migran junto con las células absortivas y caliciformes pero con un ritmo más lento. Las células de Paneth no migran sino que permanecen en la base de la glándula intestinal cerca de las células madre de las que derivan. Viven alrededor de 4 semanas y luego son reemplazadas por diferenciación de una célula "predestinada" cercana en la glándula intestinal. Las células que son reconocibles como células de Paneth ya no se dividen.

INTESTINO GRUESO

El intestino grueso comprende el *ciego* con su ***apéndice vermiforme***, el ***colon***, el ***recto*** y el ***conducto anal***. El colon a su vez se subdivide de acuerdo con su ubicación anatómica en ***colon ascendente***, ***colon transverso***, ***colon descendente*** y ***colon sigmoide***. Las cuatro capas características del tubo digestivo están representadas en el intestino grueso. Sin embargo, en el nivel macroscópico se comprueban varias características distintivas (*fig. 17.32*):

- Excepto en el recto, el conducto anal y el apéndice vermiforme, la capa longitudinal externa de la muscular externa se organiza en tres gruesas bandeletas equidistantes que reciben el nombre de ***tenias del colon***.
- La superficie externa del ciego y del colon exhibe abollonaduras o saculaciones conocidas como ***haustros***, que se ven entre las tenias. La superficie de la mucosa es "lisa" porque no hay válvulas conniventes ni vellosidades.
- En la superficie intestinal externa aparecen pequeñas proyecciones de la serosa repletas de tejido adiposo que se denominan ***apéndices epiploicos***.

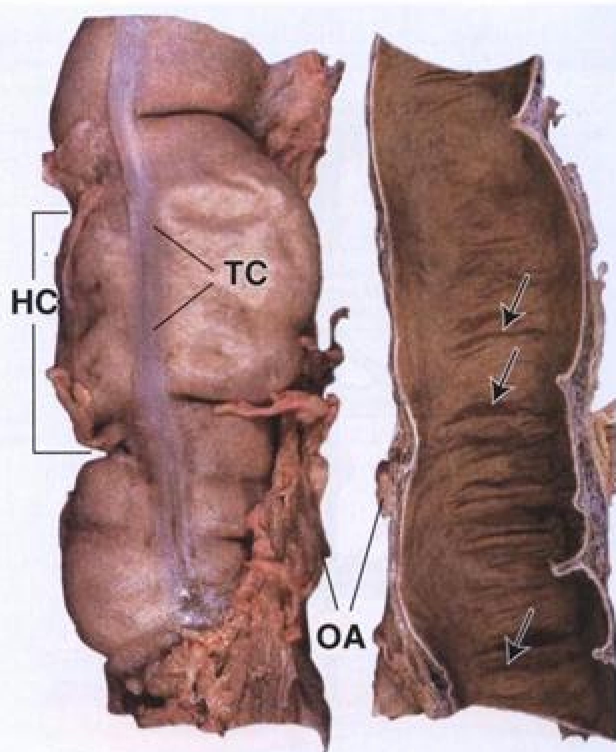


FIGURA 17.32. Fotografía del intestino grueso. La fotografía muestra la superficie externa (serosa) (*a la izquierda*) y la superficie interna (mucosa) (*a la derecha*) del colon transverso. Obsérvense en la superficie externa las características distintivas del intestino grueso: una bandeleta bien definida de músculo liso que corresponde a una de las tres tenias del colon (*TC*), los haustros colónicos (*HC*) o abollonaduras del intestino grueso (ubicadas en el intervalo de las tenias y separadas por surcos transversales) y los apéndices epiploicos (*OA*), que son pequeñas proyecciones peritoneales repletas de tejido adiposo. En la superficie mucosa lisa se ven las válvulas colónicas o pliegues semilunares (*flechas*), formados como respuesta a las contracciones de la muscular externa. Compárese la superficie mucosa que se muestra aquí con la del intestino delgado (fig. 17.17).

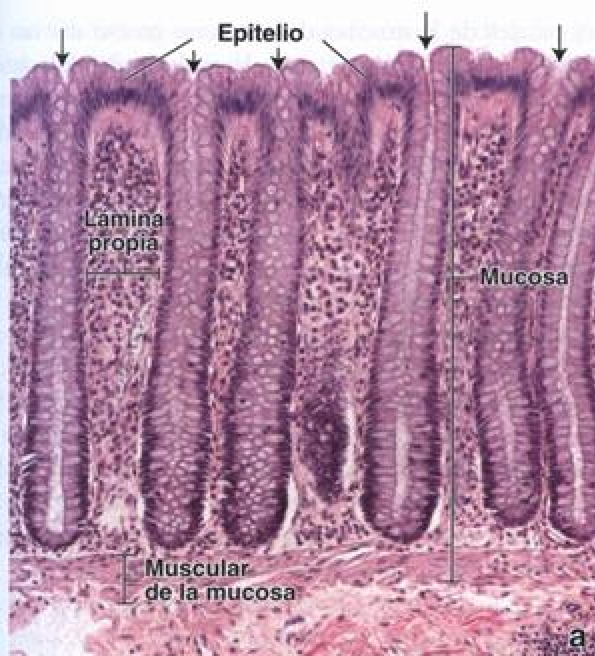
Mucosa

La mucosa del intestino grueso contiene abundantes glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) tubulares rectas que se extienden en todo su espesor (*fig. 17.33a*). Las glándulas están compuestas por el mismo epitelio simple cilíndrico que posee la superficie intestinal desde la que se invaginan. La inspección de la superficie luminal del intestino grueso con el microscopio permite ver los orificios de las glándulas, que están distribuidos en un modelo ordenado (*fig. 17.33b*).

Las funciones principales del intestino grueso son la reabsorción de agua y electrólitos y la eliminación de los alimentos no digeridos y los desechos

La función primaria de las ***células absortivas cilíndricas*** es la reabsorción de agua y electrólitos. La morfología de las células absortivas es en esencia idéntica a la de los enterocitos del intestino delgado. La reabsorción se efectúa por el mismo sistema de transporte impulsado por ATPasa activada por Na^+/K^+ descrito para el intestino delgado.

La eliminación de los materiales de desecho semisólidos o sólidos es facilitada por la gran cantidad de moco secretado por las células caliciformes abundantes de las glándulas intestinales. Las células caliciformes



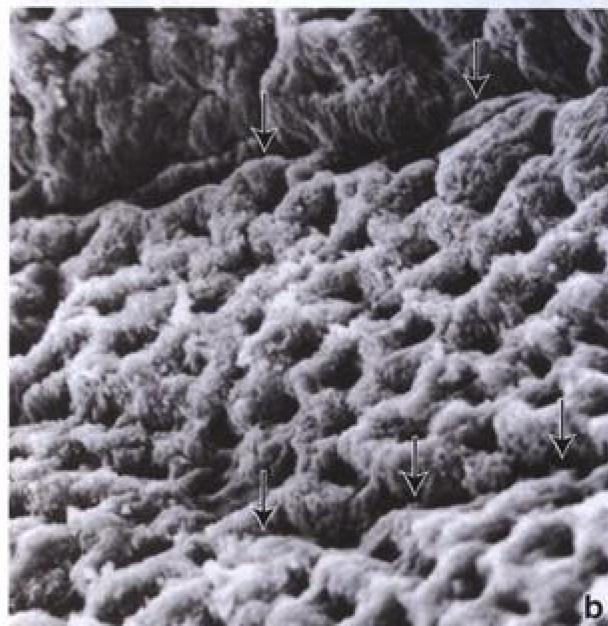


FIGURA 17.33. Mucosa del intestino grueso. a. En esta microfotografía de un corte teñido con H-E se ven la mucosa y parte de la submucosa del colon. El epitelio superficial se continúa con las glándulas intestinales, que son tubulares, rectas y no ramificadas (criptas de Lieberkühn). Las *flechas* señalan los orificios de las glándulas en la superficie intestinal. Las células epiteliales son principalmente células absortivas y células caliciformes. Conforme se sigue el epitelio hacia la profundidad de la glándula la cantidad de células absortivas disminuye mientras que las células caliciformes se tornan cada vez más abundantes. La lámina propia muy celular contiene una gran cantidad de linfocitos y otras células del sistema inmunitario. **b.** Microfotografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del intestino grueso humano. La superficie está dividida en territorios por surcos (*flechas*). Cada territorio contiene de 25 a 100 orificios glandulares. 140 ×. (Reproducida con autorización de Fenoglio CM, Richart RM, Kaye GI. Comparative electron-microscopic features of normal, hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. II. Variations in surface architecture found by scanning electron miscoscopy. Gastroenterology 1975;69: 100-109.)

son más numerosas en el intestino grueso que en el intestino delgado (véanse fig. 17.33a y lámina 58, p. 619). Producen mucina que se secreta en forma continua para lubricar la mucosa intestinal, lo que facilita el paso del contenido cada vez más sólido.

El epitelio de la mucosa del intestino grueso contiene los mismos tipos celulares que el intestino delgado excepto las células de Paneth, que normalmente faltan en los seres humanos

Las células absortivas cilíndricas predominan (4:1) sobre las células caliciformes en la mayor parte del colon, aunque esto no siempre sea evidente en los cortes histológicos (véase fig. 17.33a). Sin embargo, esta proporción disminuye para aproximarse a 1:1 cerca del recto, donde la cantidad de células caliciformes aumenta. Si bien las células absortivas secretan glucocáliz a un ritmo rápido (el tiempo de recambio en los seres humanos es de 16 a 24 horas), en el colon no se ha comprobado que esta capa contenga enzimas digestivas. No obstante, igual que en el intestino delgado, la ATPasa de Na^+/K^+ es abundante y está ubicada en las membranas plasmáticas laterales de las células absortivas. Con frecuencia el espacio intercelular está dilatado, lo que indica un transporte activo de líquido.

Las células caliciformes madurarían en la profundidad de la glándula intestinal, aun en la zona de replicación (*fig. 17.34*). Secretan moco en forma continua, incluso hasta el momento en que alcanzan la superficie luminal. Aquí, en la superficie, el ritmo de secreción supera el ritmo de síntesis y en el epitelio aparecen células caliciformes "agotadas". Estas células son altas y delgadas y tienen una pequeña cantidad de gránulos de mucinógeno en el citoplasma centroapical. En el epitelio colónico también se ha descrito un tipo celular infrecuente, la ***célula "con flecos" caveolada;*** sin embargo, este tipo correspondería a una forma de célula caliciforme agotada.

Renovación celular epitelial en el intestino grueso

Todas las células epiteliales del intestino grueso derivan de una sola población de células madre

Al igual que en el intestino delgado, todas las células

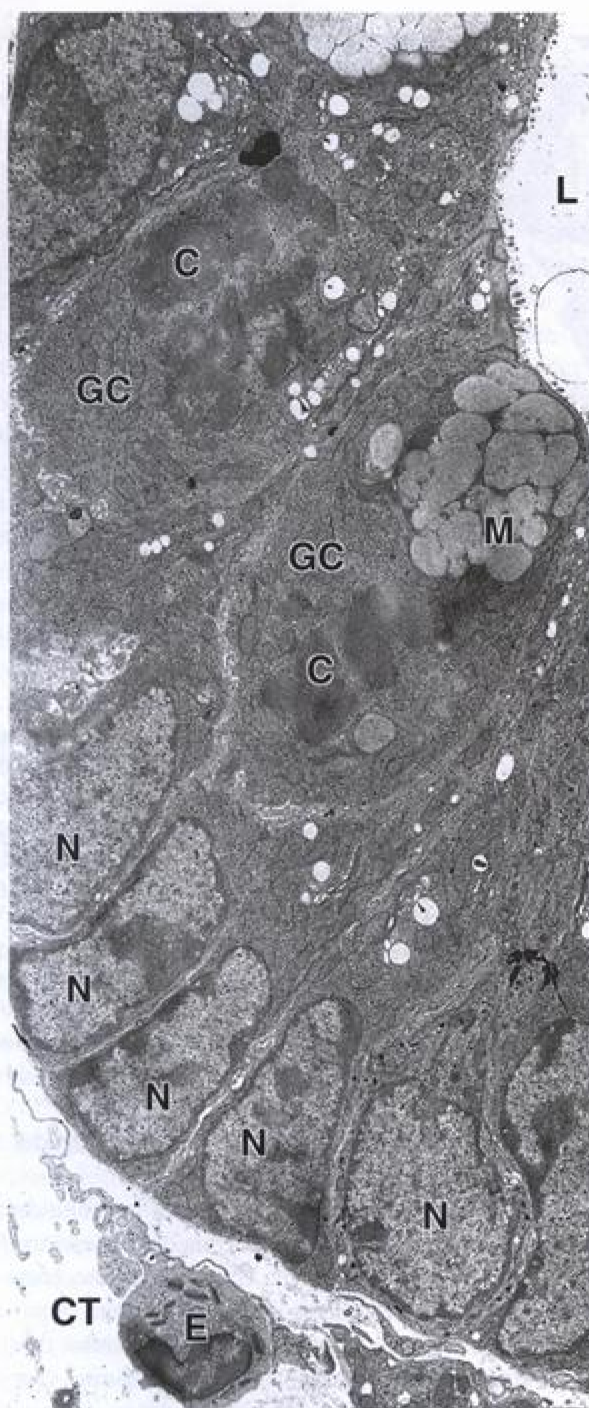


FIGURA 17.34. Microfotografía electrónica de células caliciformes en división. En esta microfotografía electrónica se ve que ciertas células intestinales continúan dividiéndose incluso después de haberse diferenciado. Aquí aparecen dos células caliciformes (*GC*) en proceso de división. De manera característica las células mitóticas se alejan de la lámina basal y se acercan a la luz. Una de las células caliciformes contiene gránulos de mucinógeno (*M*) en su citoplasma apical. Los cromosomas (*C*) de las células en división no están rodeados por una envoltura nuclear. Compárese con los núcleos (*N*) de las células epiteliales intestinales que no están en proceso de división. La luz de la glándula (L) aparece en el ángulo superior derecho de la fotografía. *CT*, tejido conjuntivo; *E*, eosinófilo. 5 000 ×.

epiteliales de la mucosa del intestino grueso derivan de células madre ubicadas en la base de la glándula intestinal. El tercio basal de la glándula constituye la zona replicativa normal donde las células recién generadas sufren 2 o 3 divisiones adicionales mientras comienzan su migración hacia la superficie luminal para exfoliarse unos 5 días más tarde. Los tipos celulares intermedios que hay en el tercio basal de las glándulas intestinales son idénticos a los del intestino delgado.

Los tiempos de recambio de las células epiteliales del intestino grueso son similares a los de las células del intestino delgado, es decir de unos 6 días para las células absortivas y las células caliciformes y de hasta 4 semanas para las células enteroendocrinas. Las células epiteliales envejecidas que alcanzan la superficie de la mucosa se exfolian hacia la luz en el punto medio entre dos glándulas intestinales contiguas.

Lámina propia

Aunque contiene los mismos componentes básicos que el resto del tubo digestivo, la lámina propia del intestino grueso posee varias características estructurales adicionales y algunas otras de desarrollo mayor, a saber:

- La ***meseta colágena***, una gruesa capa de colágeno y proteoglucanos que está ubicada entre la lámina basal del epitelio de revestimiento y la lámina basal del endotelio de los capilares venosos absortivos fenestrados. En el colon humano normal esta capa alcanza los 5 μm de espesor y en los pólipos colónicos hiperplásicos este valor puede aumentar hasta tres veces. La meseta colágena participa en la regulación del transporte de agua y electrólitos desde el compartimiento intercelular del epitelio hasta el compartimiento vascular.
- Un GALT bien desarrollado que está en continuidad con el del íleon terminal. En el intestino grueso el GALT tiene un desarrollo mayor; hay nódulos linfáticos grandes que distorsionan el espaciado regular de las glándulas intestinales y se extienden dentro de la submucosa. Es probable que el extenso desarrollo del sistema inmunitario en el colon sea un reflejo de la gran cantidad y variedad de microorganismos y productos finales del metabolismo nocivos que hay en la luz colónica normal.
- Una ***vaina fibroblástica pericríptica*** bien desarrollada y constituida por una población de fibroblastos cuyas células se replican con regularidad. Los fibroblastos se dividen inmediatamente por debajo de la base de la glándula intestinal, junto a las células madre del epitelio (tanto en el intestino grueso como en el intestino delgado). Después de eso se diferencian y migran hacia arriba en paralelo y en sincronía con las células epiteliales. Aunque la suerte final

del fibroblasto pericríptico se desconoce, después de alcanzar el nivel de la superficie luminal la mayoría de estas células adoptan las características morfológicas e histoquímicas de los macrófagos. Algunos datos sugieren que los macrófagos del centro de la lámina propia del intestino grueso se originarían como una diferenciación terminal de los fibroblastos pericrípticos.

- Carencia de vasos linfáticos en la lámina propia. No hay vasos linfáticos en el centro de la lámina propia entre las glándulas intestinales. Los vasos linfáticos forman una red alrededor de la muscular de la mucosa, como en el intestino delgado, pero desde esa capa no se extienden vasos ni células musculares asociadas hacia la superficie libre. La falta de vasos linfáticos en la lámina propia explica el ritmo lento de metástasis de ciertos cánceres colónicos. Los cánceres que forman grandes pólipos adenomatosos en el colon pueden crecer mucho dentro del epitelio y la lámina propia antes de tener acceso a los vasos linfáticos que hay a la altura de la muscular de la mucosa. En la submucosa y en la forma de una red alrededor de la muscular externa hay vasos linfáticos.

Muscular externa

Como ya se mencionó, en el ciego y en el colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoide) la capa externa de la muscular externa está parcialmente condensada en bandeletas musculares longitudinales prominentes, llamadas ***tenias del colon***, que son observables a simple vista (fig. 17.32). Entre estas bandeletas la capa longitudinal forma una lámina muy delgada. En el recto, el conducto anal y el apéndice vermiforme la capa longitudinal externa de músculo liso es una capa de espesor uniforme, como en el intestino delgado.

Haces de músculo de las tenias del colon penetran en la capa circular interna de la muscular externa con intervalos irregulares en toda la longitud y la circunferencia del colon. Estas discontinuidades visibles de la muscular externa permiten que diferentes segmentos del colon se contraigan en forma independiente, lo cual conduce a la formación de ***saculaciones*** (***haustros***) en la pared colónica.

La muscular externa del intestino grueso produce dos tipos principales de contracciones: de segmentación y peristálticas. Las contracciones de segmentación son locales y no propulsan el contenido intestinal. Las contracciones peristálticas causan el desplazamiento en masa del contenido colónico hacia la zona distal. Los movimientos peristálticos masivos son infrecuentes; en las personas sanas suelen ocurrir una vez al día para vaciar el colon distal.

Submucosa y serosa

La submucosa del intestino grueso se adecua a la descripción general ya formulada para todo el tubo digestivo. Donde el intestino grueso está en contacto directo con otras estructuras (como sucede en una gran parte de su superficie posterior), su capa más externa es una adventicia; en el resto del órgano es una serosa típica.

Ciego y apéndice

El ciego es una expansión del intestino grueso situada debajo de un plano transversal tangente al borde inferior de la válvula ileocecal; el apéndice es una evaginación digitiforme alargada, fina y más o menos flexuosa que tiene su origen en el ciego. La histología del ciego es muy similar a la del resto del colon; el apéndice difiere de él porque tiene una capa de músculo longitudinal completa y uniforme en la muscular externa (*fig. 17.35* y lámina 59, p. 621). La característica más conspicua del apéndice es la gran cantidad de nódulos linfáticos que se extienden dentro de la submucosa. En muchos adultos la estructura normal del apéndice desaparece y su tejido es reemplazado por una cicatriz fibrosa.

Recto y conducto anal

El ***recto*** es la porción distal dilatada del tubo digestivo. Su parte superior se distingue del resto del intestino grueso por la presencia de pliegues llamados ***pliegues rectales transversos***. La mucosa del recto es similar a la del resto del colon distal y posee glándulas intestinales tubulares rectas con muchas células caliciformes.

La porción más distal del tubo digestivo es el ***conducto anal***, que tiene una longitud promedio de 4 cm y se extiende desde la cara superior del diafragma pelviano hasta el orificio anal (*fig. 17.36*). La parte superior del conducto anal posee pliegues longitudinales llamados ***columnas anales*** (***columnas de Morgagni***). Las depresiones que hay entre estas columnas se conocen como ***senos anales***. El conducto anal se divide en tres zonas de acuerdo con las características del revestimiento epitelial:

- ***Zona colorrectal***, que está en el tercio superior del conducto anal y contiene un epitelio simple cilíndrico con características idénticas a las del epitelio rectal.
- ***Zona de transición***, que ocupa el tercio medio del conducto anal y consiste en una transición entre el epitelio simple cilíndrico de la mucosa rectal y el epitelio estratificado plano de la piel perianal. La zona de transición posee un epitelio estratificado cilíndrico interpuesto entre el epitelio simple cilíndrico y el epitelio estratificado plano, que se extien-

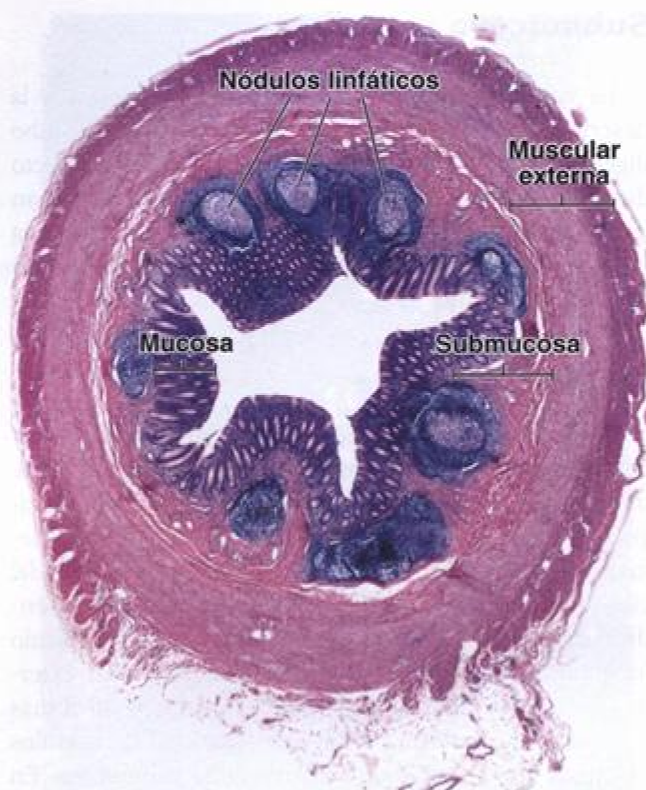


FIGURA 17.35. Microfotografía de un corte transversal del apéndice vermiforme. El apéndice vermiforme posee las mismas cuatro capas que el intestino grueso pero su diámetro es mucho menor. En toda la mucosa típicamente se ven nódulos linfáticos que suelen extenderse hacia la submucosa. Obsérvense los centros germinativos bien delimitados dentro de los nódulos linfáticos. La muscular externa está compuesta por una capa circular interna bastante gruesa y una capa longitudinal externa mucho más delgada. El apéndice está cubierto por una serosa que es continua con el mesoapéndice (*abajo, a la derecha*). 10 ×.

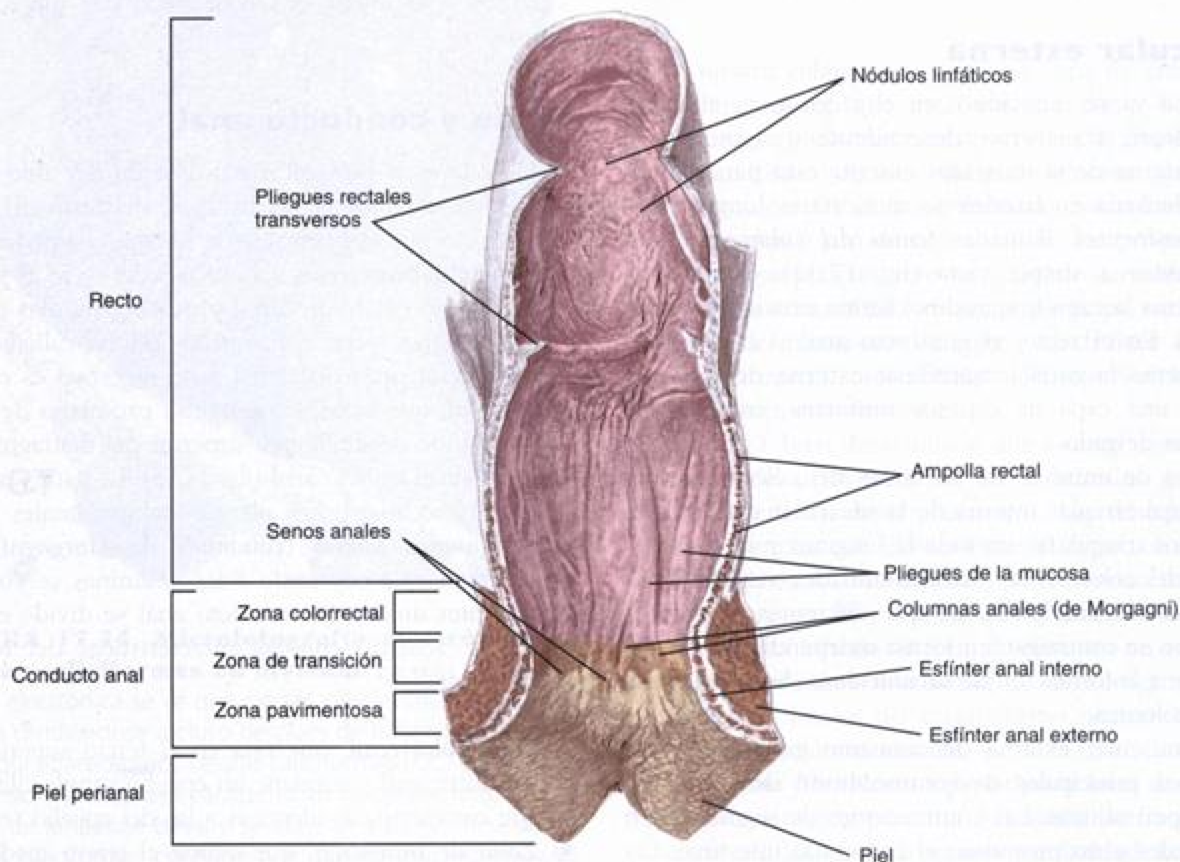


FIGURA 17.36. Dibujo del recto y del conducto anal. El recto y el conducto anal son las porciones terminales del intestino grueso. La superficie interna del recto está tapizada por la mucosa colorrectal que posee un epitelio simple cilíndrico formado en su mayor parte por células caliciformes. El epitelio de la mucosa se invagina para formar una gran cantidad de glándulas. En el conducto anal el epitelio simple cilíndrico sufre una transición a epitelio estratificado cilíndrico (o cúbico) y luego a epitelio estratificado plano. Este cambio gradual ocurre en la región conocida como zona de transición, que ocupa el tercio medio del conducto anal entre la zona colorrectal y la zona pavimentosa de la piel perianal.

de hacia la zona cutánea del conducto anal (fig. 17.37 y lámina 60, fig. 2, p. 623).

- *Zona pavimentosa*, que se encuentra en el tercio inferior del conducto anal y se halla revestida por un epitelio estratificado plano que es continuo con el de la piel perineal.

En el conducto anal las ***glándulas anales*** se extienden dentro de la submucosa e incluso dentro de la muscular externa. Estas glándulas tubulares rectas ramificadas secretan moco hacia la superficie anal a través de conductos revestidos por un epitelio estratificado cilíndrico. A veces las glándulas anales están rodeadas por tejido linfático difuso. Con frecuencia llevan a la formación de fístulas (comunicaciones anómalas entre el conducto anal y la piel perianal).

La piel que rodea el orificio anal contiene glándulas apocrinas grandes llamadas ***glándulas perianales*** o ***circumanales***. En algunos animales la secreción de estas glándulas actúa como sustancia de atracción sexual. En la región perianal también hay folículos pilosos y glándulas sebáceas.

La submucosa de las columnas anales contiene las ramificaciones terminales de la arteria rectal superior y el plexo venoso rectal. La dilatación de estas venas de la submucosa constituye las ***hemorroides internas***, que se relacionan con un aumento de la presión venosa en el circuito de la vena porta (hipertensión portal). En el recto no hay tenias del colon; la capa longitudinal de la muscular externa forma una lámina de espesor uniforme. La muscular de la mucosa desaparece más o menos a la altura de la zona de transición del conducto anal, donde la capa circular de la muscular externa está engrosada para formar el ***esfínter anal interno***. El esfínter anal externo consiste en músculo estriado del periné.

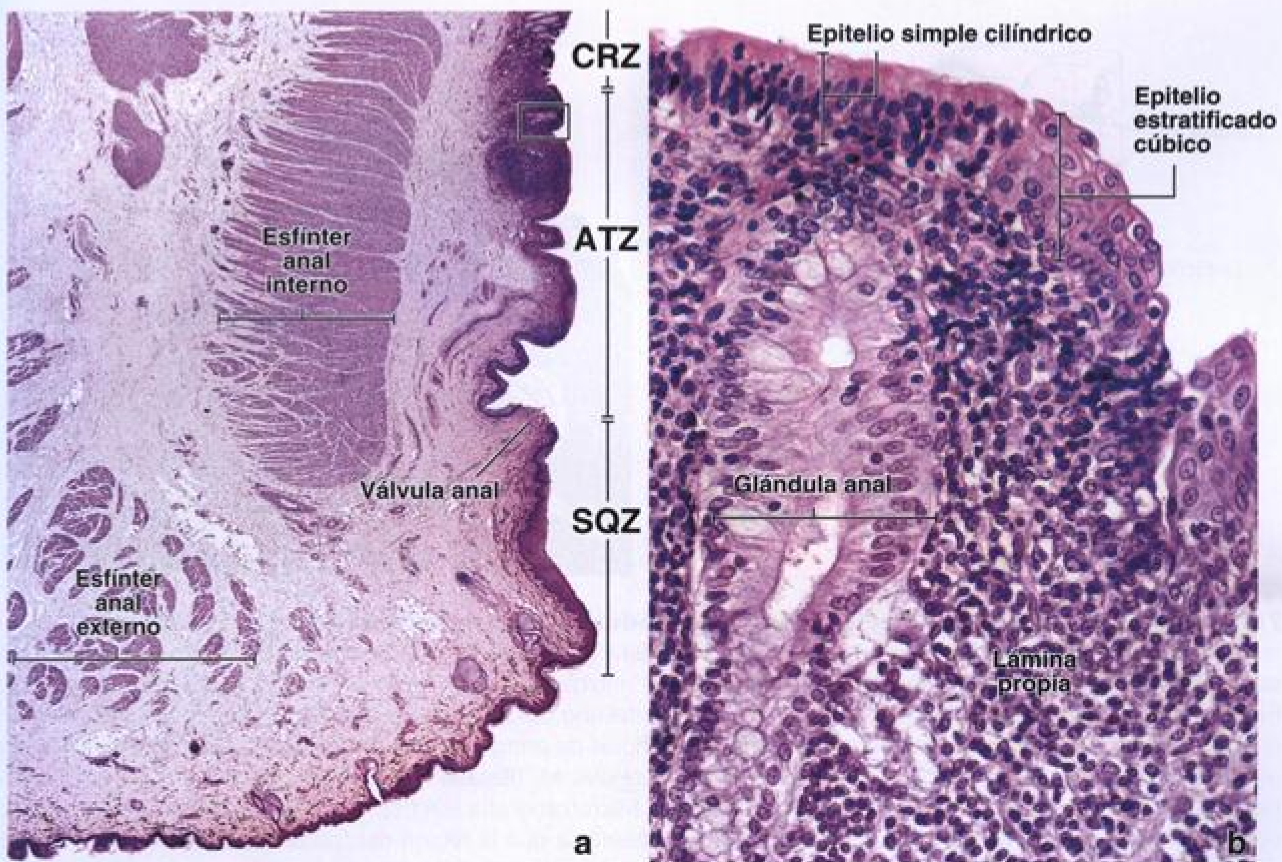


FIGURA 17.37. Microfotografías del conducto anal. a. Esta microfotografía es de un corte longitudinal a través de la pared del conducto anal. Obsérvense las tres zonas del conducto anal: la zona pavimentosa (*SQZ*) que posee un epitelio estratificado plano, la zona de transición (*ATZ*) con epitelio estratificado plano, estratificado cúbico o cilíndrico y el epitelio simple cilíndrico de la mucosa rectal y la zona colorrectal (*CRZ*) que posee un epitelio simple cilíndrico igual que el resto del colon. Nótese la válvula anal que señala el límite entre la ATZ y la SQZ. El esfínter anal interno es producto del engrosamiento de la capa circular de la muscular externa. En el tejido subcutáneo se ve una pequeña parte del esfínter anal externo. 10 ×. **b.** En este gran aumento de la región contenida dentro del *rectángulo* de **a** se ve con más detalle la zona de transición del conducto anal (*ATZ*). Obsérvese la transición brusca entre el epitelio simple cilíndrico y el epitelio estratificado cúbico. El epitelio simple cilíndrico de las glándulas anales se extiende dentro de la submucosa. Estas glándulas tubulares mucosecretoras rectas están rodeadas por tejido linfático difuso. 200 ×.

Recuadro 17.5 Consideraciones funcionales: funciones inmunológicas del tubo digestivo

Los inmunólogos han descubierto que el GALT (tejido linfático asociado con el intestino) no sólo responde a la estimulación antigénica sino que también posee capacidad de vigilancia inmunológica. Esta función se ha esclarecido parcialmente para los nódulos linfáticos del tubo digestivo. Las células M que cubren las placas de Peyer y los nódulos linfáticos poseen micropliegues superficiales distintivos que podrían confundirse con microvellosidades gruesas en los cortes. Estas células se identifican con facilidad con el microscopio electrónico de barrido porque los micropliegues de su superficie generan un contraste nítido con las microvellosidades que forman la chapa estriada de los enterocitos contiguos.

Se ha demostrado con peroxidasa de rábano (una enzima utilizada como marcador experimental) que las células M captan proteínas por pinocitosis desde la luz intestinal, transportan las vesículas pinocíticas a través de la célula y expulsan las proteínas por exocitosis hacia recesos profundos del espacio extracelular contiguo (*fig. 17.38*). Los linfocitos que hay en el interior de estos recesos del espacio extracelular toman muestras de las proteínas (incluso de los antígenos) provenientes de la luz intestinal y así tienen la oportunidad de estimular el desarrollo de anticuerpos específicos contra los antígenos. El destino de estos linfocitos expuestos aún no se ha determinado bien. Algunos permanecen en el tejido linfático local pero otros estarían destinados a sitios diferentes del organismo, como las glándulas salivales y las glándulas mamarias. Recuérdese que en las glándulas salivales hay células del sistema inmunitario (plasmocitos) secretoras de IgA que el epitelio glandular luego convierte en sIgA. Algunos estudios experimentales indican que el contacto antigénico necesario para la producción de IgA por los plasmocitos ocurre en los nódulos linfáticos del intestino.

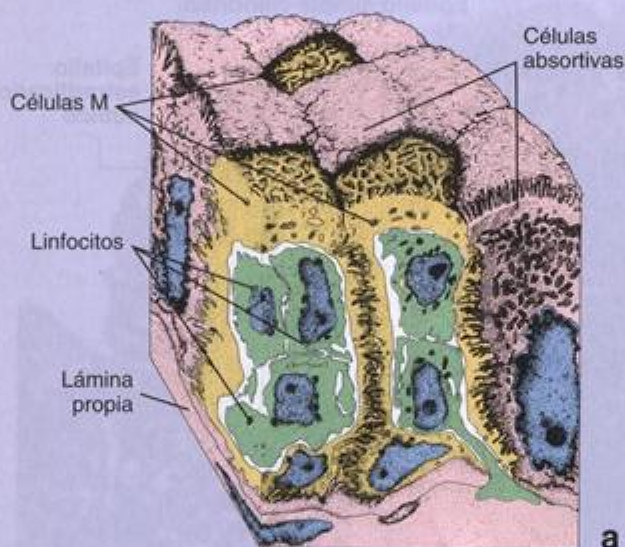




FIGURA 17.38. Diagrama de células M en un nódulo linfático del intestino. a. Este diagrama ilustra la relación de las células M (células provistas de *micropliegues*) y las células absortivas con el nódulo linfático. La célula M es una célula epitelial que tiene micropliegues en lugar de microvellosidades en su superficie apical. Posee recesos profundos en los cuales los linfocitos se acercan a la luz del intestino delgado. Las células M exhiben moléculas de MHC II en su superficie y por ende se consideran células presentadoras de antígenos. Los antígenos de la luz intestinal son presentados a los linfocitos T que ocupan los recesos de las células M. (Basada en Owen RL, Nemanic PC, eds. Scanning Electron Microscopy. Vol II. O'Hare, Illinois: AMF, 1978.) **b.** Microfotografía electrónica de barrido de un nódulo linfático de una placa de Peyer que protruye en la luz del íleon. Obsérvese que la región del folículo cubierta de células M está rodeada por las vellosidades intestinales que se ven como proyecciones digitiformes. La superficie de las células M tiene un aspecto liso. La falta de células absortivas y células caliciformes productoras de moco en la región cubierta de células M facilita la interacción inmunitaria con los antígenos. 80 ×. (Reproducida con autorización de Owen RL, Johns AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. Gastroenterology 1974;66: 189-203.)

18

Aparato digestivo III: hígado, vesícula biliar y páncreas

HÍGADO

Generalidades

El hígado es la más grande de las glándulas y la víscera más voluminosa del organismo. Pesa alrededor de 1 500 g y corresponde más o menos al 2,5% del peso corporal total del adulto. Está ubicado principalmente en la región del abdomen llamada hipocondrio derecho aunque en parte también se extiende un poco hacia el hipocondrio izquierdo y está protegido por la parrilla costal. El hígado está revestido por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso (cápsula de Glisson); una cubierta serosa (peritoneo visceral) rodea la cápsula excepto donde la glándula se adhiere directamente al diafragma o a otros órganos.

El hígado está dividido anatómicamente por surcos profundos en dos lóbulos grandes (derecho e izquierdo) y en otros dos más pequeños (lóbulo cuadrado y lóbulo caudado o de Spiegel) (*fig. 18.1*). Esta división anatómica sólo tiene importancia topográfica porque relaciona los lóbulos hepáticos con otros órganos abdominales. La división en segmentos funcionales o quirúrgicos que corresponden a la irrigación sanguínea y el drenaje biliar tiene una importancia clínica mayor.

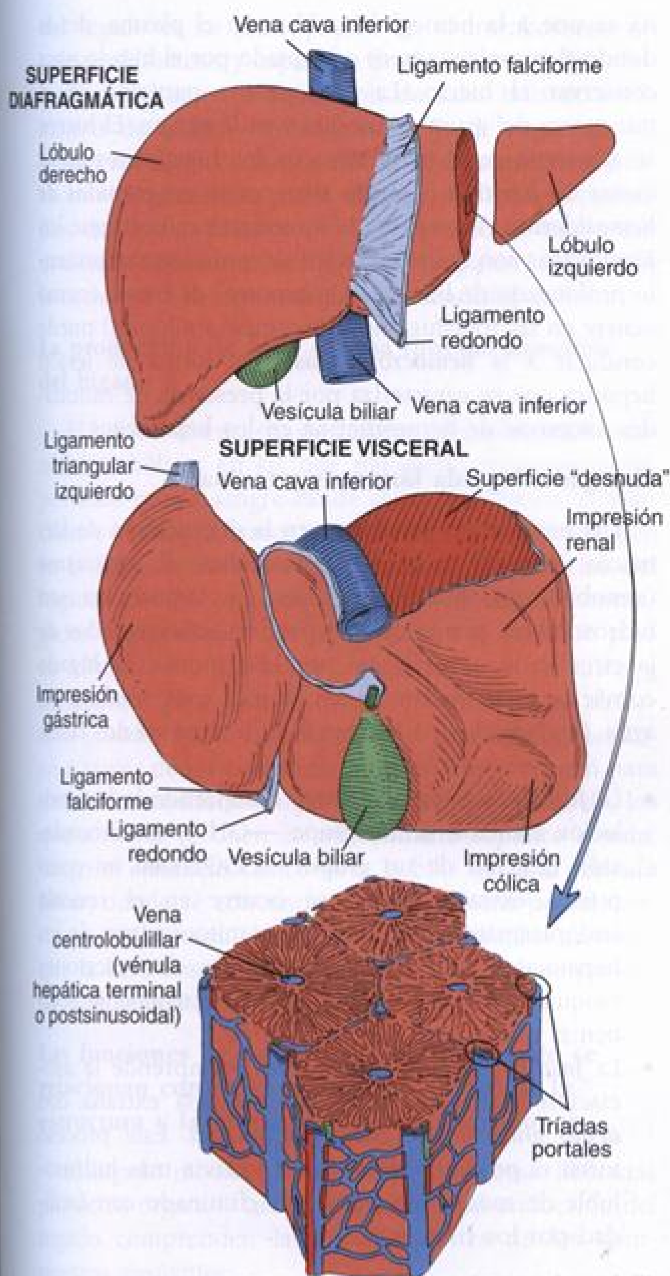


Fig. 18-1. Estructura anatómica del hígado. El diagrama ilustra macroscópicamente las superficies diafragmática y visceral del hígado y señala las estructuras más importantes en ambas superficies. El corte visto con un aumento mayor (*abajo*) muestra la organización microscópica general del hígado en lobulillos. Obsérvense las tríadas portales en la periferia y la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal) en la región central de cada lobulillo.

En el embrión el hígado se desarrolla como una ***evaginación endodérmica*** de la pared del intestino anterior (específicamente, a la altura de la porción que luego se convertirá en el duodeno) para formar el ***divertículo hepático***. El divertículo prolifera y da origen a los ***hepatocitos***, que se organizan en láminas o ***trabéculas*** (*de Remak*) para formar el parénquima del hígado. El pedículo original del divertículo hepático se convierte en el ***conducto biliar común*** (colédoco). Un brote de este conducto forma el ***divertículo cístico*** que da origen a la ***vesícula biliar*** y al ***conducto cístico***.

Fisiología hepática

Muchas proteínas plasmáticas circulantes son producidas y secretadas por el hígado, que además desempeña un papel importante en la captación, el almacenamiento y la distribución de las sustancias nutritivas y las vitaminas que circulan en la sangre. También mantiene la concentración sanguínea de la glucosa (glucemia) y regula las concentraciones circulantes de las ***lipoproteínas de muy baja densidad*** (***VLDL***). Además, el hígado degrada o conjuga muchos fármacos y sustancias tóxicas pero puede ser abrumado por estas sustancias y sufrir lesiones. El hígado también es un órgano exocrino y produce la bilis, que contiene sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Por último, el hígado tiene funciones importantes de tipo endocrino.

El hígado produce la mayor parte de las proteínas plasmáticas circulantes del organismo

Entre las proteínas plasmáticas producidas por el hígado se encuentran:

- ***Albúminas***, que intervienen en la regulación del volumen plasmático y del equilibrio líquido de los tejidos al mantener la presión coloidosmótica del plasma.
- ***Lipoproteínas***, en particular las VLDL. El hígado sintetiza la mayor parte de las VLDL, que participan en el transporte de los triacilgliceroles desde el hígado hacia otros órganos. El hígado también produce cantidades pequeñas de otras lipoproteínas plasmáticas, como las ***LDL*** (***lipoproteínas de baja densidad***) y las ***HDL*** (***lipoproteínas de alta densidad***). Las LDL transportan ésteres del colesterol desde el hígado hacia otros órganos. Las HDL extraen colesterol de los tejidos periféricos y lo transportan hacia el hígado.
- ***Glucoproteínas***, entre las que hay proteínas que participan en el transporte del hierro como la ***haptoglobina***, la ***transferrina*** y la ***hemopexina***.
- ***Protrombina*** y ***fibrinógeno***, componentes importantes de la cascada de la coagulación de la sangre.
- ***Globulinas no inmunes*** α y β, que también contribuyen a mantener la presión coloidosmótica del plasma y sirven como proteínas transportadoras de diversas sustancias (véase cap. 10).

El hígado almacena y convierte varias vitaminas y hierro

Varias vitaminas se captan desde la sangre y luego se almacenan en el hígado, donde se conservan inaltera-

das o sufren modificaciones bioquímicas. Estas vitaminas son:

- *Vitamina A* (*retinol*), importante para la visión. La vitamina A es el precursor del retinal, que es necesario para la síntesis de rodopsina en la retina del ojo. El hígado desempeña un papel importante en la captación, el almacenamiento y el mantenimiento de concentraciones circulantes adecuadas de vitamina A. Cuando la concentración sanguínea de la vitamina disminuye, el hígado moviliza sus depósitos en las células estrelladas hepáticas (células de Ito) (véase p. 634). Entonces la vitamina A se libera hacia la circulación en la forma de retinol unido a la ***proteína fijadora de retinol*** (***RBP***). El hígado también sintetiza la RBP y su síntesis está regulada por la concentración plasmática de vitamina A. La deficiencia de vitamina A se asocia con ***ceguera nocturna*** y múltiples trastornos de la piel.
- *Vitamina D* (*colecalciferol*), importante para el metabolismo del calcio y del fosfato. La vitamina D se adquiere con la dieta y también se produce en la piel durante la exposición a la luz ultravioleta por la conversión de 7-dehidrocolesterol. A diferencia de la vitamina A, la vitamina D no se almacena en el hígado sino que se distribuye en los músculos esqueléticos y en el tejido adiposo. El hígado desempeña un papel importante en el metabolismo de la vitamina D porque convierte la vitamina D_3 en ***25-hidroxicolecalciferol***, la forma predominante de la vitamina D en la circulación. En los riñones ocurre la conversión adicional de la vitamina D_3 en 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), que es 10 veces más activo que la vitamina D_3. La vitamina D es indispensable para el desarrollo y el crecimiento del esqueleto y los dientes. La deficiencia de vitamina D se asocia con ***raquitismo*** y trastornos de la mineralización ósea.
- *Vitamina K* (*menaquinona*), importante para la síntesis hepática de protrombina y varios otros factores de la coagulación. Lo mismo que la vitamina D, la vitamina K proviene de dos fuentes: la dieta y la síntesis por la flora bacteriana del intestino delgado. La vitamina K se transporta con los quilomicrones hacia el hígado, donde se absorbe con rapidez, se utiliza parcialmente y luego se secreta en parte con la fracción de VLDL. La deficiencia de vitamina K se asocia con ***hipoprotrombinemia*** y trastornos hemorragíparos.

Además, el hígado participa en el almacenamiento, el metabolismo y la homeostasis del hierro. Sintetiza casi todas las proteínas que intervienen en el transporte y el metabolismo del hierro, como la transferrina, la haptoglobina y la hemopexina. La transferrina es una proteína plasmática transportadora de hierro. La haptoglobina se une a la hemoglobina libre en el plasma, desde donde el complejo entero es captado por el hígado para conservar el hierro. La hemopexina participa en el transporte del grupo hemo libre en la sangre. El hierro se almacena en el citoplasma de los hepatocitos en la forma de ***ferritina*** o puede convertirse en ***gránulos de hemosiderina***. Varios estudios recientes indican que los hepatocitos son los principales sitios de almacenamiento prolongado de hierro. La sobrecarga de hierro (como ocurre en las transfusiones sanguíneas múltiples) puede conducir a la ***hemocromatosis***, una forma de lesión hepática que se caracteriza por la presencia de cantidades excesivas de hemosiderina en los hepatocitos.

El hígado degrada fármacos y toxinas

Los hepatocitos participan en la degradación de fármacos, toxinas y proteínas extrañas al organismo (xenobióticos). Muchos fármacos y toxinas no son hidrosolubles, por lo que no pueden ser eliminados de la circulación con eficacia por los riñones. El hígado convierte estas sustancias en formas más solubles en agua. Los hepatocitos realizan este proceso en dos fases:

- La ***fase I***, llamada ***oxidación***, comprende la hidroxilación (adición de un grupo —OH) y la carboxilación (adición de un grupo —COOH) en un compuesto extraño. Esta fase ocurre en el retículo endoplasmático liso (REL) y las mitocondrias de los hepatocitos. Comprende una serie de reacciones bioquímicas con proteínas que colectivamente reciben el nombre de ***citocromo P450***.
- La ***fase II***, llamada ***conjugación***, comprende la asociación (conjugación) de la sustancia extraña con ***ácido glucurónico***, ***glicina*** o ***taurina***. Este proceso torna el producto de la fase I todavía más hidrosoluble de modo que pueda ser eliminado con facilidad por los riñones.

El hígado participa en muchas otras vías metabólicas importantes

El hígado es importante en el metabolismo de los carbohidratos porque mantiene una oferta adecuada de sustancias nutritivas para los procesos celulares. En el metabolismo de la ***glucosa*** el hígado fosforila la glucosa absorbida desde el tubo digestivo a ***glucosa-6-fosfato***. Según las necesidades energéticas la glucosa-6-fosfato se almacena en el hígado en la forma de ***glucógeno*** o se utiliza en las vías glucolíticas. Durante el ayuno el glucógeno se degrada por ***glucogenólisis*** y la glucosa se libera hacia la sangre. Además, el hígado interviene en el metabolismo de los lípidos. Los ***ácidos grasos*** provenientes del plasma son consumidos por los hepatocitos en la ***β-oxidación*** (***de Knoop***) para obtener energía. El hígado también produce ***cuerpos cetónicos*** que sirven como combustible en otros órganos (el hígado no puede usarlos como fuente de energía). Otra función importante

del hígado es su participación en el metabolismo del ***colesterol*** (síntesis y captación desde la sangre). El colesterol se utiliza en la formación de sales biliares, en la síntesis de VLDL y en la biosíntesis de orgánulos. El hígado sintetiza la mayor parte de la ***urea*** que se produce en el organismo a partir de iones de amonio derivados de la degradación de las proteínas y los ácidos nucleicos. Por último, el hígado participa en la síntesis y la conversión de ***aminoácidos no esenciales***.

La producción de bilis es una función exocrina del hígado

El hígado se encarga de realizar múltiples conversiones metabólicas en las que participan sustratos transportados por la sangre desde el tubo digestivo, el páncreas y el bazo. Algunos de estos productos intervienen en la formación de la ***bilis***, una secreción exocrina del hígado. La bilis contiene productos de desecho conjugados y degradados que se devuelven al intestino para su eliminación, así como sustancias que se unen a metabolitos en el intestino para contribuir a su absorción (*cuadro 18.1*). La bilis sale del parénquima hepático a través de los ***conductos biliares*** que se reúnen para formar los ***conductos hepáticos derecho e izquierdo***, los que a su vez se unen en un ***conducto hepático común***. Luego el ***conducto cístico*** lleva la bilis hacia la ***vesícula biliar***, donde se concentra. La bilis retorna por el conducto cístico hacia el ***colédoco*** (conducto biliar común), que la lleva hasta el duodeno junto con la que proviene directamente del hígado (véase fig. 18.15).

Las funciones de tipo endocrino del hígado se relacionan con su capacidad de modificar la estructura y la función de muchas hormonas

El hígado modifica la acción de hormonas liberadas por otros órganos. Las funciones de tipo endocrino del hígado comprenden las modificaciones de los compuestos siguientes:

- ***Vitamina D***, que es convertida por el hígado en 25-hidroxicolecalciferol, la forma predominante de la vitamina D en la circulación (p. 626).
- ***Tiroxina***, una hormona secretada por la glándula tiroides como ***tetrayodotironina*** (T_4), que en el hígado se convierte en la forma biológica activa ***triyodotironina*** (T_3) por desyodación.
- ***Hormona del crecimiento*** (***GH***), una hormona secretada por la hipófisis ante el estímulo de la GHRH (hormona liberadora de GH) producida por el hipotálamo. La acción de la GH es mediada por un polipéptido de síntesis hepática llamado ***factor de crecimiento símil insulina I*** (***IGF-I***) e inhibida por la ***somatostatina***, una hormona secretada por células enteroendocrinas del tubo digestivo.
- ***Insulina y glucagón***, ambas hormonas pancreáticas. Estas hormonas se degradan en muchos órganos pero los sitios más importantes de su degradación son el hígado y los riñones.

Irrigación hepática

Para entender las múltiples funciones del hígado que se acaban de mencionar primero hay que conocer su irrigación singular y cómo se distribuye la sangre en los hepatocitos. En el hígado hay una irrigación doble que tiene un componente venoso dado por la ***vena porta*** y un componente arterial dado por la ***arteria hepática***. Ambos vasos se introducen en el hígado a través del hilio o ***porta hepatis***, el mismo sitio por el que salen las vías biliares y los vasos linfáticos.

El hígado recibe sangre que primero irrigó el intestino, el páncreas y el bazo

El hígado es singular entre los órganos porque recibe su irrigación principal (alrededor del 75%) de la ***vena porta***, que conduce sangre venosa con poca concentración de oxígeno. La sangre que llega al hígado por

CUADRO 18.1 Composición de la bilis

Componente	Función
Agua	Solvente en el que se disuelven otros componentes
Fosfolípidos (p. ej., lecitina) y colesterol	Sustratos metabólicos para otras células del organismo; precursores de componentes de membrana y de esteroides; en su mayoría reabsorbidos en el intestino y reciclados
Ácidos biliares (que forman las sales biliares): primarios (secretados por el hígado): ácido cólico, ácido quenodesoxicólico; secundarios (convertidos por la flora bacteriana intestinal): ácido desoxicólico, ácido litocólico	Agentes emulsionantes que contribuyen a la digestión y la absorción de las grasas en el intestino y ayudan a mantener en solución los fosfolípidos y el colesterol de la bilis; en su mayoría se reciclan y participan en la llamada circulación enterohepática
Pigmentos bilares, sobre todo los glucurónidos de la bilirrubina producida en el bazo, la médula ósea y el hígado por la degradación de la hemoglobina	Desintoxican la bilirrubina (producto final de la degradación de la hemoglobina) y la transportan hasta el intestino para su eliminación
Electrólitos: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- y HCO_3^-	Establecen y mantienen la bilis como un líquido isotónico; también se reabsorben casi totalmente en el intestino

la vena porta proviene del tubo digestivo y de órganos abdominales importantes como el páncreas y el bazo.

La sangre de la porta que entra en el hígado contiene:

- Sustancias nutritivas y materiales tóxicos absorbidos en el intestino.
- Eritrocitos y productos de degradación de los eritrocitos provenientes del bazo.
- Secreciones endocrinas del páncreas y de las células enteroendocrinas del tubo digestivo.

Por ende, el hígado está interpuesto directamente en el trayecto de los vasos sanguíneos que transportan las sustancias absorbidas en el tubo digestivo. Si bien el hígado es el primer órgano que recibe sustratos metabólicos y sustancias nutritivas, también es el primero que está expuesto a las sustancias tóxicas que se han absorbido.

La ***arteria hepática***, que es una rama del tronco celíaco, lleva sangre oxigenada al hígado y provee el 25% restante de su irrigación. Dado que la sangre de las dos fuentes se mezcla justo antes de irrigar los hepatocitos del parénquima hepático, estos nunca quedan expuestos a una sangre oxigenada por completo.

Dentro del hígado las ramas de distribución de la vena porta y de la arteria hepática (que entregan sangre a los ***capilares sinusoidales*** o ***sinusoides*** que irrigan los hepatocitos) y las ramas de drenaje de la vía biliar (que desembocan en el conducto hepático común) transcurren juntas en lo que se ha dado en llamar ***tríada portal***. Aunque es una denominación conveniente, en realidad no es estrictamente correcta porque siempre hay vasos linfáticos eferentes y filetes nerviosos que transcurren con la vena, la arteria y el conducto biliar (*fig. 18.2*).

Los ***sinusoides*** están en contacto estrecho con los hepatocitos y sirven para el intercambio de sustancias entre la sangre y las células hepáticas. Estos sinusoides desembocan en una ***vena central*** o ***centrolobulillar*** (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal) que a su vez drena en las ***venas sublobulillares***. La sangre abandona el hígado a través de las ***venas hepáticas***, que desembocan en la vena cava inferior.

Organización estructural del hígado

Como ya se mencionó, entre los componentes estructurales del hígado se encuentran los siguientes:

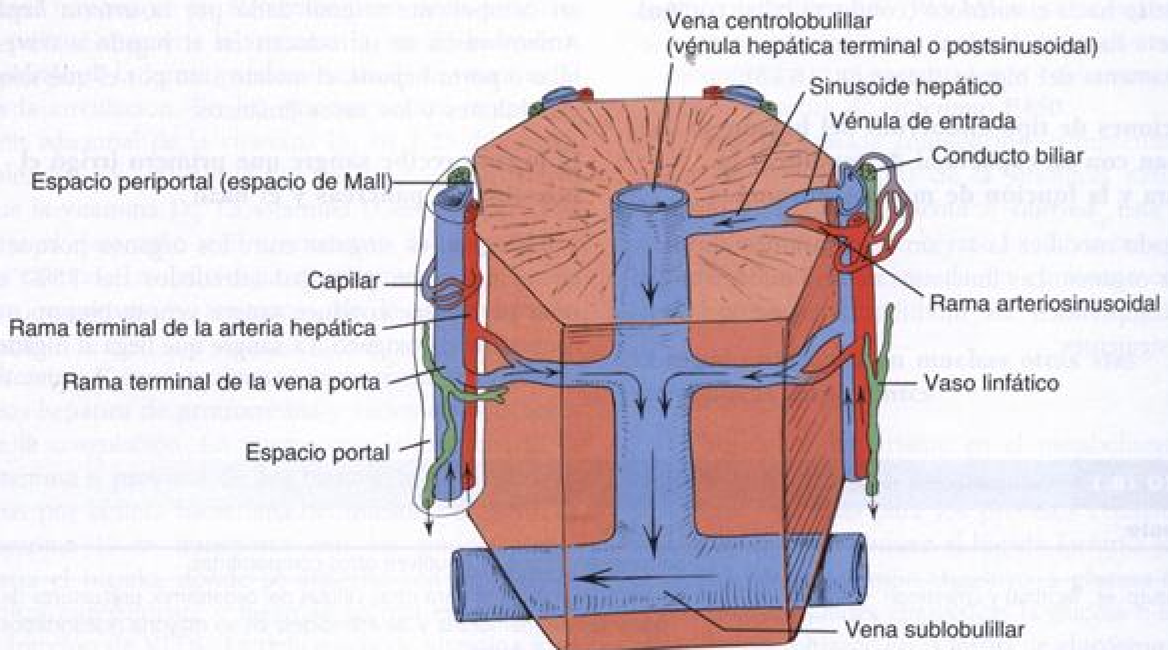


Fig. 18-2. Irrigación hepática: la tríada portal. La tríada portal está compuesta por ramas de la arteria hepática y de la vena porta y por conductos biliares. La sangre de las ramas terminales de la arteria hepática y la vena porta entra en los sinusoides hepáticos. La mezcla de sangre venosa y arterial es conducida por los sinusoides hasta la vena centrolobulillar. Desde allí, la sangre drena hacia las venas sublobulillares, que son tributarias de las venas hepáticas. Nótese la red de capilares y vasos pequeños en el tejido conjuntivo perivascular que rodea cada tríada dentro del espacio portal. Obsérvese además el espacio periportal de Mall, que está situado entre el espacio portal y los hepatocitos más periféricos. Este espacio también contiene una pequeña cantidad de tejido conjuntivo en la que tiene su inicio el drenaje linfático. Desde aquí los capilares linfáticos ciegos siguen su curso y forman vasos linfáticos de mayor calibre que acompañan a las ramas de la arteria hepática.

- *Parénquima*, que consiste en trabéculas de hepatocitos bien organizadas que en el adulto normalmente tienen una sola célula de espesor y están separadas por capilares sinusoidales. En los niños de hasta 6 años los hepatocitos se distribuyen en trabéculas de dos células de espesor.
- *Estroma de tejido conjuntivo* que se continúa con la cápsula fibrosa de Glisson. En la estroma conjuntiva hay vasos sanguíneos, nervios, vasos linfáticos y conductos biliares.
- *Capilares sinusoidales* (*sinusoides*), que son los vasos que hay entre las trabéculas hepatocíticas.
- *Espacios perisinusoidales* (*espacios de Disse*), que están situados entre el endotelio sinusoidal y los hepatocitos.

Con esta información como base ahora podemos considerar varias formas de describir la organización de estos elementos estructurales para comprender las funciones principales del hígado.

Lobulillos hepáticos

Hay tres maneras de describir la estructura del hígado en términos de una unidad funcional: el ***lobulillo clásico***, el ***lobulillo portal*** y el ***ácino hepático***. El lobulillo clásico es el modo tradicional de considerar la organización del parénquima hepático y puede verse con relativa facilidad. Tiene su fundamento en la distribución de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática dentro del órgano y en el trayecto que sigue la sangre proveniente de ellas al irrigar finalmente los hepatocitos.

El lobulillo hepático clásico se ve en los cortes como una masa de tejido más o menos hexagonal

El ***lobulillo clásico*** (*fig. 18.3* y lámina 61, p. 655) consiste en pilas de ***trabéculas hepatocíticas anastomosadas***, de una célula de espesor, separadas por el sistema interconectado de sinusoides que irriga las células con una mezcla de sangre venosa (portal) y arterial. Cada lobulillo mide alrededor de 2,0 × 0,7 mm. En el centro hay una vénula de tamaño relativamente grande, la llamada ***vena central*** o ***vena centrolobulillar*** (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal), en la cual desembocan los sinusoides. Las trabéculas de hepatocitos, al igual que los sinusoides, adoptan una disposición radial desde la vena centrolobulillar hacia la periferia del lobulillo. En los ángulos del hexágono están los ***espacios portales*** o ***espacios de Kiernan***, que consisten en un tejido conjuntivo laxo estromal caracterizado por la presencia de las tríadas portales. Este tejido conjuntivo finalmente se continua con la cápsula fibrosa que rodea el hígado. El espacio portal está limitado por los hepatocitos más periféricos del lobulillo. En los bordes del espacio portal, entre la estroma de tejido conjuntivo y los hepatocitos, hay un intersticio pequeño denominado ***espacio de Mall***. Se cree que este espacio es uno de los sitios en los que se origina linfa en el hígado.

En algunas especies, por ejemplo en el cerdo (*fig. 18.4a*), el lobulillo clásico se identifica con facilidad porque los espacios portales están conectados entre sí por capas bastante gruesas de tejido conjuntivo. En cambio, en los seres humanos lo normal es que haya muy poco tejido conjuntivo interlobulillar y es necesario que, cuando se examinan cortes histológicos de hígado, se tracen líneas imaginarias entre los espacios portales que rodean una vena centrolobulillar para darse una idea del tamaño del lobulillo clásico (*fig. 18.4b*).

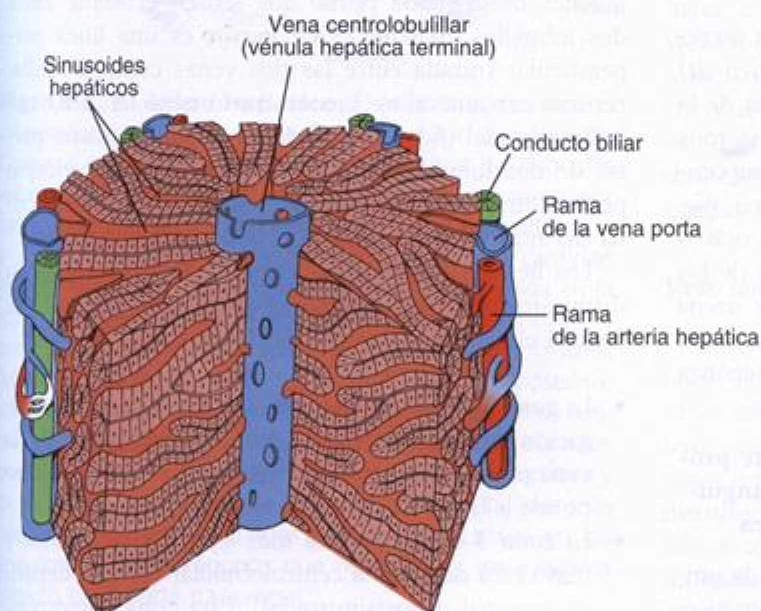
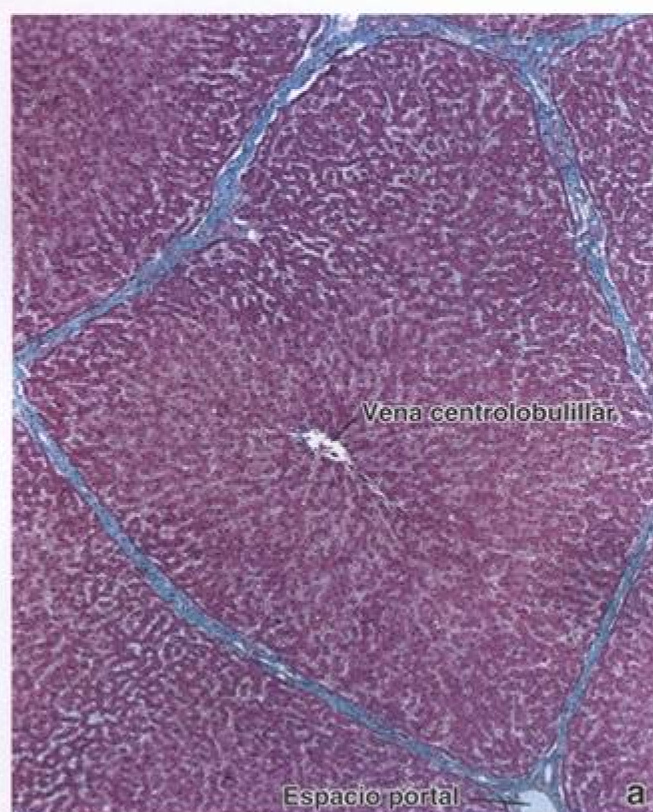


Fig. 18-3. Diagrama de un lobulillo hepático clásico. Un lobulillo clásico del hígado puede representarse esquemáticamente como un prisma hexagonal con tríadas portales (rama de la arteria hepática, rama de la vena porta y conducto biliar) en cada uno de sus ángulos. Los vasos sanguíneos de las tríadas portales envían ramas de distribución a lo largo de las caras del lobulillo y estas ramas desembocan en los sinusoides hepáticos. Por el eje longitudinal del lobulillo transcurre la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal, venúla hepática postsinusoidal) que recibe la sangre de los sinusoides hepáticos. Obsérvese que se ha retirado una cuña de tejido lobulillar para tener una vista mejor de la vénula hepática postsinusoidal. Las láminas o trabéculas anastomosadas de hepatocitos adoptan una disposición radial desde las venas centrolobulillares hacia la periferia del lobulillo.



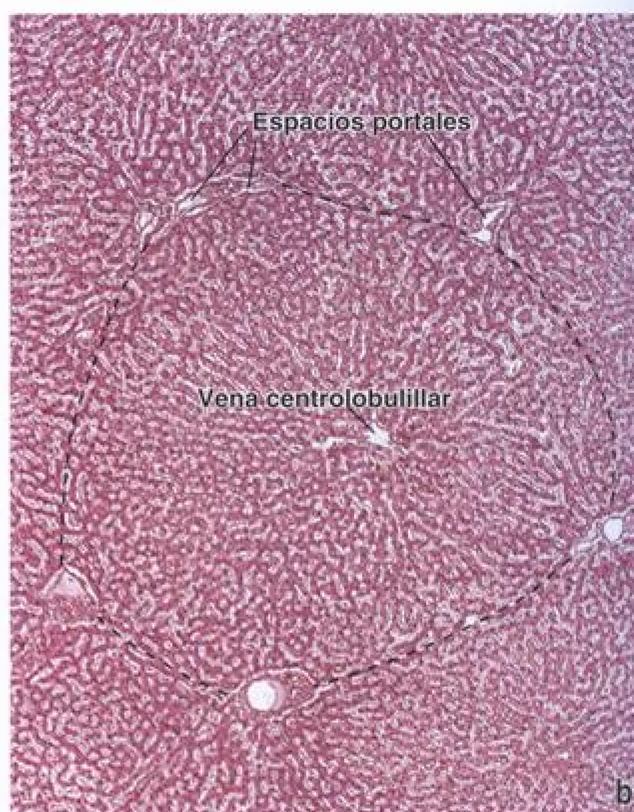


Fig. 18-4. Microfotografías de hígado de cerdo y de hígado humano. a. En esta microfotografía aparece el corte transversal de un lobulillo hepático porcino teñido con la técnica de Mallory-azán para que se destaquen los componentes del tejido conjuntivo. Obsérvese el tejido conjuntivo interlobulillar bastante grueso (*teñido de azul*) que rodea el lobulillo. La vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal) se ve en el centro del lobulillo. 65 ×. **b.** Microfotografía de un preparado de hígado humano teñido con la técnica de H-E. Obsérvese que, a diferencia de lo que ocurre en el hígado de cerdo, los lobulillos del hígado humano carecen de los tabiques de tejido conjuntivo interlobulillar. Las trabéculas hepatocíticas de un lobulillo se confunden con las de los lobulillos vecinos. Sin embargo, los límites del lobulillo pueden determinarse si se traza una línea que una todos los espacios portales que están más o menos equidistantes de una vena centrolobulillar para así circunscribirlo (*línea de puntos*). 65 ×.

El lobulillo portal pone de relieve las funciones exocrinas del hígado

La principal función exocrina del hígado es la secreción de bilis. En consecuencia, el eje morfológico del lobulillo portal es el conducto biliar interlobulillar de la tríada portal del lobulillo "clásico". Sus bordes externos son líneas imaginarias trazadas entre las tres venas centrolobulillares más cercanas a esa tríada portal (*fig. 18.5*). Estas líneas definen un bloque de tejido más o menos triangular que incluye aquellas porciones de los tres lobulillos clásicos que secretan la bilis que drena en su conducto biliar axial. Este concepto permite una descripción de la estructura parenquimatosa hepática comparable con la de otras glándulas exocrinas.

El ácino hepático es la unidad estructural que provee la mejor concordancia entre perfusión sanguínea, actividad metabólica y patología hepática

El ácino hepático tiene forma romboidal y es la unidad funcional más pequeña del parénquima hepático. El *eje menor* del ácino está definido por las ramas terminales de la tríada portal que siguen el límite entre dos lobulillos clásicos. El *eje mayor* es una línea perpendicular trazada entre las dos venas centrolobulillares más cercanas al eje menor. Por lo tanto, en una vista bidimensional (*fig. 18.6*), el ácino hepático ocupa partes de dos lobulillos clásicos contiguos. Este concepto permite una descripción de la función secretora exocrina del hígado comparable con la del lobulillo portal.

Los hepatocitos de cada ácino hepático se describen dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas que rodean el eje menor (véase fig. 18.6).

- La *zona 1* es la más cercana al eje menor y a la irrigación proveniente de las ramas penetrantes de la vena porta y de la arteria hepática. Esta zona corresponde a la periferia de los lobulillos clásicos.
- La *zona 3* es la que está más lejos del eje menor y más cerca de la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal). Esta zona correspon-

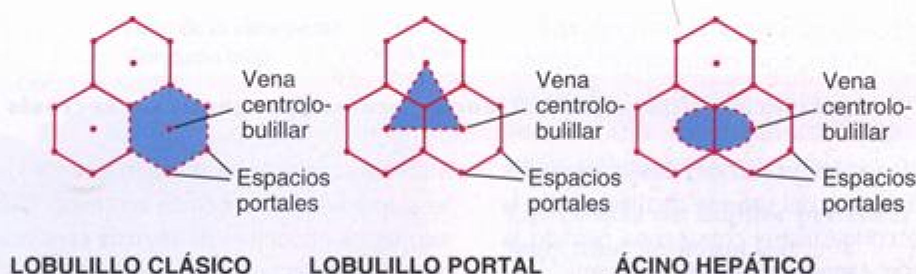


Fig. 18-5. Comparación entre el lobulillo clásico, el lobulillo portal y el ácino hepático. El *sombreado azul* indica el territorio de cada una de las tres unidades relacionadas con la estructura y la función del hígado. El lobulillo clásico tiene una vena centrolobulillar (*vénula hepática terminal o postsinusoidal*) en su centro y espacios portales con las tríadas portales en sus ángulos de la periferia. El lobulillo portal tiene un espacio portal en su centro y venas centrolobulillares en sus extremos. El ácino hepático tiene vasos de distribución en su ecuador y una vena centrolobulillar en cada uno de sus polos.

de al centro del lobulillo clásico cuyos hepatocitos rodean la vena centrolobulillar.

- La *zona* 2 está entre las zonas 1 y 3 pero no tiene límites nítidos.

La división en zonas es importante en la descripción y la interpretación de los modelos de degeneración,

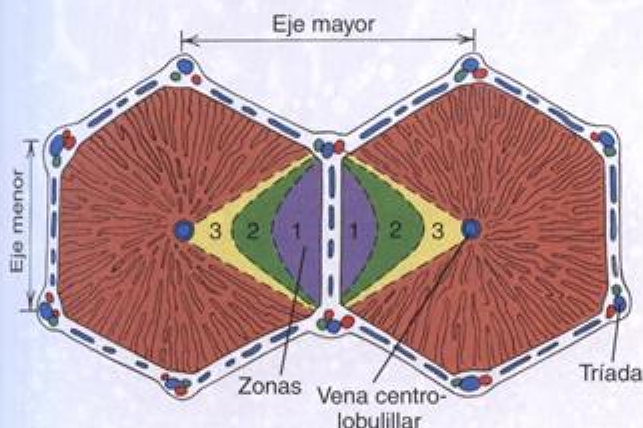


Fig. 18-6. El ácino hepático. El ácino hepático es una interpretación funcional de la estructura del hígado. Consiste en sectores contiguos de campos hexagonales vecinos de lobulillos clásicos separados parcialmente por vasos sanguíneos de distribución. Las zonas marcadas 1, 2 y 3 están irrigadas con sangre que tiene una cantidad mayor de sustancias nutritivas y está más oxigenada en la zona 1 y tiene menos nutrientes y menos oxígeno en la zona 3. En esta interpretación las venas centrolobulillares (vénulas hepáticas terminales, vénulas hepáticas postsinusoidales) se hallan en los extremos del ácino y no en su centro, como en el lobulillo clásico. Los vasos de los espacios portales, o sea las ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta, que junto con los conductos biliares más pequeños forman las tríadas portales, se ilustran en los ángulos de los hexágonos que representan los lobulillos clásicos en el corte transversal.

regeneración y efectos tóxicos específicos del parénquima hepático en relación con el grado o la calidad de la perfusión vascular de los hepatocitos. A causa del flujo sanguíneo sinusoidal en las tres zonas varían el gradiente de oxígeno, la actividad metabólica de los hepatocitos y la distribución de las enzimas hepáticas. La distribución de las lesiones hepáticas por isquemia y exposición a sustancias tóxicas puede explicarse mediante el uso de esta interpretación en zonas.

Las células de la zona 1 son las primeras en recibir oxígeno, nutrientes y toxinas desde la sangre sinusoidal y son las primeras en sufrir alteraciones morfológicas después de la obstrucción de la vía biliar (estasis biliar). Estas células también son las últimas en morir si hay trastornos de la circulación y son las primeras en regenerarse. En cambio, las células de la zona 3 son las primeras en sufrir necrosis isquémica (necrosis centrolobulillar) en las situaciones en las que disminuye la perfusión y las primeras en acumular lípidos. Son las últimas en responder a sustancias tóxicas y a la estasis biliar. Entre las zonas 1 y 3 también se comprueban variaciones normales de la actividad enzimática, la cantidad y las dimensiones de los orgánulos citoplasmáticos y el tamaño de los depósitos celulares de glucógeno. Las células de la zona 2 tienen características morfológicas y funcionales y respuestas que son intermedias entre las de las células de las zonas 1 y 3.

Vasos sanguíneos del parénquima

Los vasos sanguíneos que están en los espacios portales se denominan vasos interlobulillares. Sólo los vasos interlobulillares que forman las tríadas portales más pequeñas envían sangre hacia los sinusoides. Los vasos interlobulillares mayores se ramifican en vasos de distribución que están situados en la periferia del lobulillo. Estos vasos de distribución emiten vasos de entrada hacia los sinusoides (*fig. 18.8*). En los sinusoides la sangre fluye en forma centrípeta hacia la vena centrolo-

Recuadro 18.1 Correlación clínica: insuficiencia cardíaca congestiva y necrosis hepática

En el hígado pueden aparecer lesiones desencadenadas por cambios hemodinámicos del sistema circulatorio. En la insuficiencia cardíaca congestiva el corazón ha perdido la capacidad de impulsar sangre oxigenada suficiente para cumplir con los requisitos metabólicos de muchos tejidos y órganos, incluido el hígado, que la hipoperfusión y la hipoxia (concentración baja de oxígeno) afectan con facilidad. La zona 3 del ácino hepático es la primera en ser afectada por esta situación. Los hepatocitos de esta zona son los últimos en recibir la sangre que pasa por los sinusoides; en consecuencia, estas células reciben una sangre cuyo oxígeno ya está agotado. El examen de la biopsia hepática de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva permite comprobar un modelo de necrosis hepatocítica bien definido. Los hepatocitos de la zona 3, que está ubicada alrededor de la vena centrolobulillar, sufren necrosis isquémica. De manera característica, no se notan alteraciones obvias en las zonas 1 y 2, que están en la periferia del lobulillo clásico. La necrosis de este tipo se conoce como ***necrosis centrolobulillar***. En la mitad inferior de la *figura 18.7* aparece una parte de la región centrolobulillar de un lobulillo clásico. Las múltiples imágenes vacuolares redondeadas son producto de la acumulación de lípidos y las alteraciones atróficas son causadas por la muerte de los hepatocitos que se autodigieren. La necrosis centrolobulillar de origen hipóxico recibe el nombre de ***cirrosis cardíaca***; sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la cirrosis verdadera, la regeneración nodular de los hepatocitos es mínima.

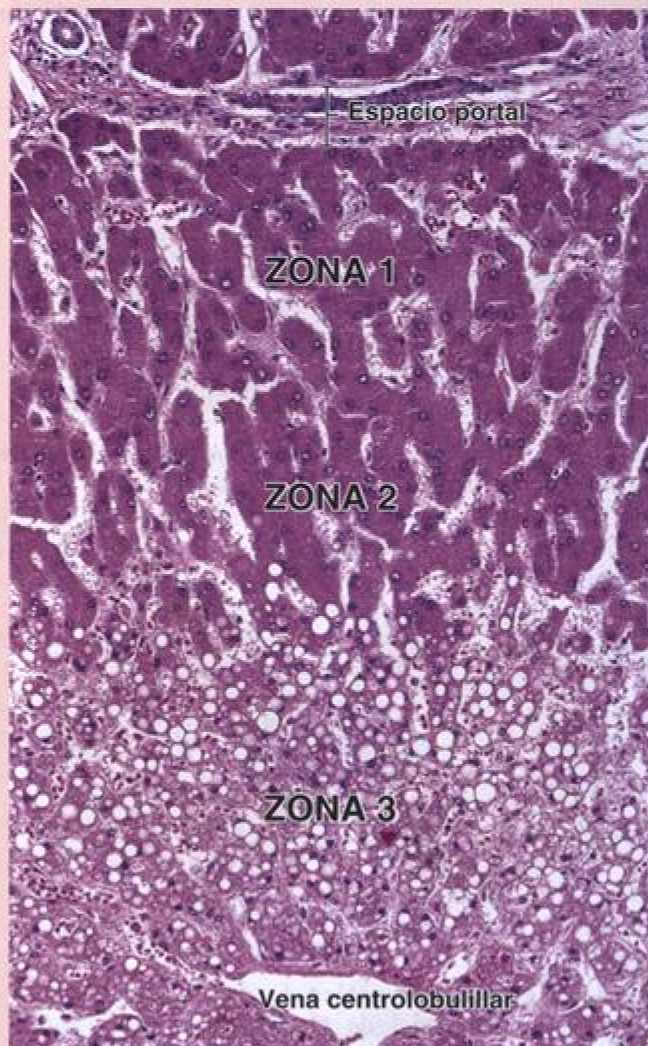


Fig. 18-7. Microfotografía de un hígado humano con necrosis centrolobulillar. Esta microfotografía es de una muestra de biopsia hepática obtenida de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva y teñida con H-E. Las alteraciones patológicas (que consisten en la llamada necrosis isquémica) son más graves en los hepatocitos de la zona 3. Esta zona rodea la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal). Este tipo de necrosis recibe el nombre de necrosis centrolobulillar. Obsérvese la presencia de imágenes redondeadas múltiples que indican una acumulación extensa de lípidos. En la periferia del lobulillo (o sea en la zona 1 y en gran parte de la zona 2) no se notan cambios. 320 ×.

bulillar. La vena centrolobulillar transcurre a lo largo del eje central del lobulillo hepático clásico, aumenta su calibre conforme avanza a través del lobulillo y desemboca en una vena sublobulillar. Varias venas sublobulillares convergen para formar las venas hepáticas, que son mayores y desembocan en la vena cava inferior.

La estructura de la vena porta y sus ramas dentro del hígado es la típica de las venas en general. Su luz es mucho más grande que la de la arteria asociada. La estructura de la arteria hepática es como la de otras arterias, o sea que tiene una pared muscular gruesa. Además de proveer sangre arterial directamente a los sinusoides, la arteria hepática provee sangre oxigenada al tejido conjuntivo y a otras estructuras en los espacios portales más grandes. Los capilares presentes en estos espacios portales grandes devuelven la sangre a las venas interlobulillares antes de que estas se vacíen en el sinusoide.

La vena centrolobulillar es un vaso de pared delgada que recibe la sangre de los sinusoides hepáticos. Su revestimiento endotelial está rodeado por cantidades pequeñas de fibras de tejido conjuntivo dispuestas en

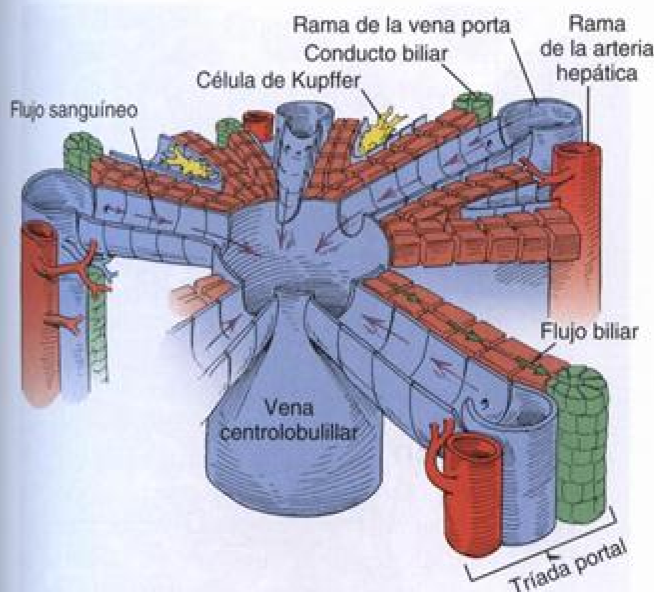


Fig. 18-8. Diagrama del flujo sanguíneo y del flujo biliar en el hígado. Este diagrama esquemático de una parte de un lobulillo clásico muestra los componentes de las tríadas portales, los sinusoides hepáticos, la vena centrolobulillar (*vénula hepática terminal o postsinusoidal*) y las trabéculas hepatocíticas asociadas. Las *flechas rojas* indican la dirección del flujo sanguíneo en los sinusoides. Obsérvese que la dirección del flujo biliar (*flechas verdes*) es opuesta a la de la circulación de la sangre.

espiral. La vena centrolobulillar, denominada así por su posición central en el lobulillo clásico, en realidad es la vénula que sigue a los capilares sinusoidales en el circuito de la sangre a través del hígado y, por lo tanto, sería más correcto llamarla ***vénula hepática postsinusoidal*** (aunque es válida la denominación ***vénula hepática terminal***). La vena sublobulillar, que es el vaso que recibe la sangre de las vénulas hepáticas postsinusoidales o terminales, posee una capa bien definida de fibras de tejido conjuntivo, tanto colágenas como elásticas, justo por fuera del endotelio. Las venas sublobulillares, así como las venas hepáticas en las que desembocan, viajan solas. Dado que son vasos solitarios, en los cortes histológicos pueden distinguirse con facilidad de las ramas de la vena porta que son miembros de las tríadas. En las venas hepáticas no hay válvulas.

Los sinusoides hepáticos están revestidos por un delgado endotelio discontinuo

El endotelio sinusoidal discontinuo tiene una lámina basal también discontinua que falta en muchos sitios. La discontinuidad del endotelio es obvia por dos razones:

- Hay ***fenestraciones grandes***, sin diafragma, en las células endoteliales.
- Hay ***brechas amplias*** entre las células endoteliales contiguas.

Los sinusoides hepáticos difieren de otros sinusoides porque un segundo tipo celular, el llamado ***macrófago sinusoidal estrellado*** (más conocido como ***célula de Kupffer***) (*fig. 18.9* y lámina 62, p. 657), es un componente habitual del revestimiento vascular.

Las células de Kupffer pertenecen al sistema fagocítico mononuclear

Al igual que otros integrantes del sistema fagocítico mononuclear, las células de Kupffer derivan de los monocitos. El microscopio electrónico de barrido (MEB) y el microscopio electrónico de transmisión (MET) permiten comprobar de manera irrefutable que las células de Kupffer forman parte del revestimiento del sinusoide. Antes se consideraba que estaban situadas sobre la superficie luminal de las células endoteliales. Es probable que esta concepción histológica antigua tuviera su origen en el hecho de que las prolongaciones de las células de Kupffer a veces se superponen con extensiones citoplasmáticas endoteliales en el lado luminal del vaso. Las células de Kupffer no están unidas a las células endoteliales vecinas.

Las prolongaciones de las células de Kupffer con frecuencia parecen atravesar toda la luz del sinusoide e incluso pueden obstruirla parcialmente. La presencia de fragmentos de eritrocitos y de hierro en la forma de ferritina en el citoplasma de las células de Kupffer indica que participan en la degradación final de algunos eritrocitos dañados o envejecidos que llegan al hígado desde el bazo. Un poco del hierro ferritínico puede convertirse en gránulos de hemosiderina y almacenarse en estas células. Esta función aumenta mucho luego de la esplenectomía y entonces se torna indispensable para la eliminación de los eritrocitos desgastados.

Espacio perisinusoidal (espacio de Disse)

El espacio perisinusoidal es el sitio de intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos

El ***espacio perisinusoidal*** (***espacio de Disse***) está situado entre las superficies basales de los hepatocitos y las superficies basales de las células endoteliales y de las células de Kupffer que tapizan los sinusoides. Desde la superficie de los hepatocitos en este espacio se proyectan pequeñas microvellosidades irregulares (*fig. 18.10*).

Las microvellosidades aumentan hasta seis veces la extensión de la superficie disponible para el intercambio de sustancias entre los hepatocitos y el plasma. A causa de las grandes brechas en el revestimiento endotelial y la falta de una lámina basal continua no hay una barrera importante entre el plasma sanguíneo sinusoidal y la membrana plasmática de los hepatocitos. Las proteínas y las lipoproteínas sintetizadas en el hepatocito se transfieren a la sangre a través del espacio peri-

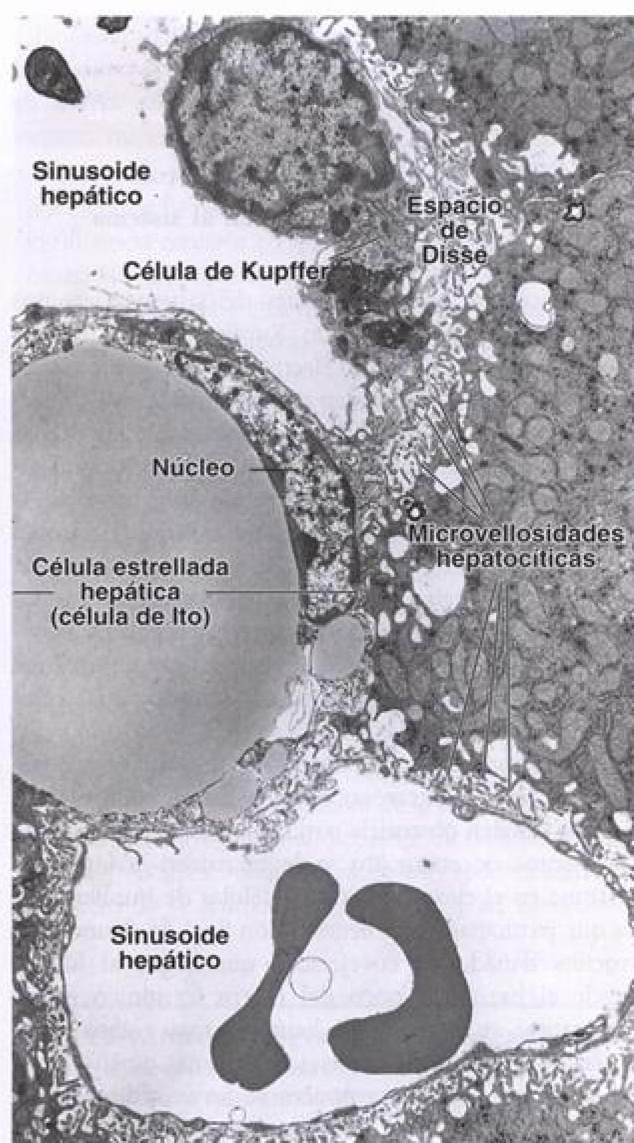


Fig. 18-9. Microfotografía electrónica de dos sinusoides hepáticos. En uno de los sinusoides (*arriba*) aparece un macrófago sinusoidal estrellado (*célula de Kupffer*). El resto de este sinusoide, lo mismo que el otro, está revestido por el citoplasma delgado de las células endoteliales. Alrededor de cada sinusoide está el espacio perisinusoidal (*espacio de Disse*) que contiene microvellosidades abundantes de hepatocitos. En el espacio perisinusoidal también hay una célula estrellada hepática (*célula de Ito*) con una inclusión lipídica grande y varias más pequeñas. Su núcleo se adapta a la curva de la inclusión más grande. 6 600 ×.

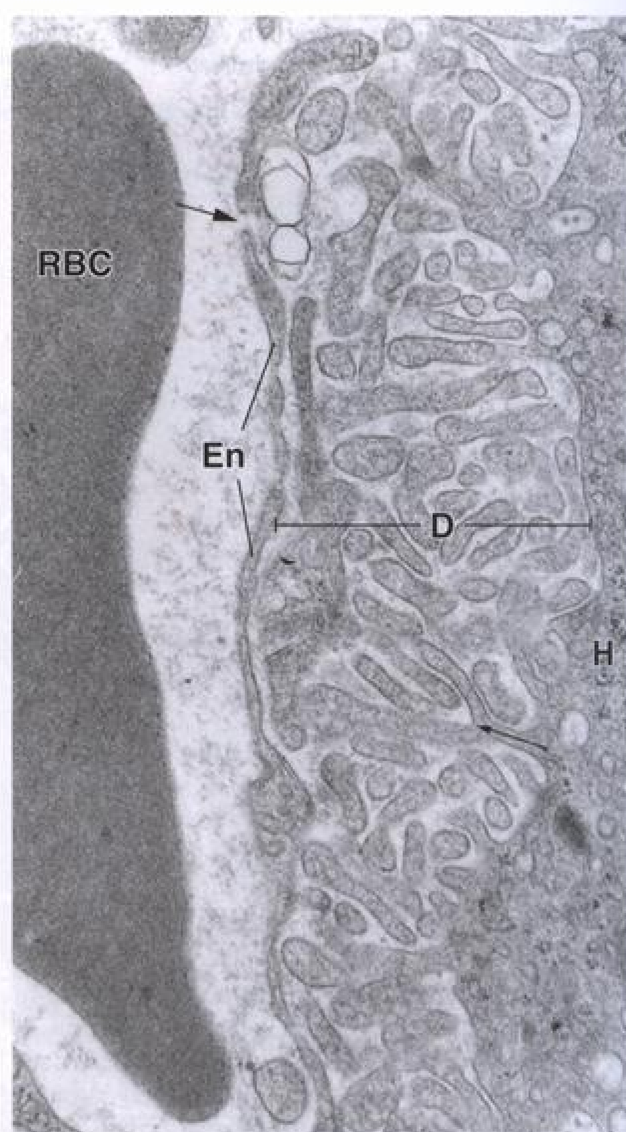


Fig. 18-10. Microfotografía electrónica en la que se ve el espacio perisinusoidal (de Disse). El espacio perisinusoidal (*D*) está ubicado entre los hepatocitos (*H*) y el sinusoide. Una brecha (*flecha grande*) separa las células endoteliales (*En*) que revisten el sinusoide. Estas brechas permiten el paso fácil de sustancias pequeñas entre la luz del sinusoide y el espacio perisinusoidal. Hacia este espacio se extienden microvellosidades abundantes desde los hepatocitos. Estas prolongaciones citoplasmáticas son largas y con frecuencia están ramificadas (*flecha pequeña*). Dentro del sinusoide hay un eritrocito (*RBC*). 18 000 ×.

sinusoidal; todas las secreciones hepáticas, excepto la bilis, siguen esta vía.

En el hígado fetal el espacio entre los vasos sanguíneos y los hepatocitos contiene islotes de células hematopoyéticas. En los casos de anemia crónica en los adultos pueden reaparecer células hematopoyéticas en el espacio perisinusoidal.

Las células estrelladas hepáticas (células de Ito) almacenan vitamina A pero en situaciones patológicas se diferencian en miofibroblastos y sintetizan colágeno

El otro tipo celular que hay en el espacio perisinusoidal es la ***célula estrellada hepática*** o ***lipocito perisinusoidal*** (que comúnmente se llama ***célula de Ito***).

Estas células de origen mesenquimático son el sitio principal de depósito de la vitamina A hepática en la forma de ***ésteres retinílicos*** dentro de inclusiones lipídicas citoplasmáticas. La vitamina A se libera de las células estrelladas hepáticas como ***retinol*** (la forma alcohólica) unido a ***RBP***. Luego se transporta desde el hígado hasta la retina, donde su estereoisómero ***11-cis retinal*** se une a la proteína opsina para formar ***rodopsina***, el pigmento visual de los bastones retinianos. Durante muchos años los aceites de hígado de pescado (p. ej., el aceite de hígado de bacalao) fueron fuentes alimentarias de vitamina A importantes tanto desde el punto de vista médico como económico.

En algunas patologías hepáticas, como la inflamación crónica o la cirrosis, las células de Ito pierden su capacidad de almacenar lípidos y vitamina A y se diferencian en células con características de miofibroblastos. Estas células parecen desempeñar un papel importante en la fibrogénesis hepática; sintetizan y depositan colágenos de los tipos I y III en el espacio perisinusoidal, lo que provoca fibrosis hepática. Este colágeno es continuo con el tejido conjuntivo del espacio portal y con el conjuntivo que rodea la vena centrolobulillar. Un aumento de la cantidad de estroma fibrosa perisinusoidal es un signo inicial de respuesta hepática a sustancias tóxicas. El citoplasma de las células estrelladas hepáticas contiene elementos de aparato contráctil, como los filamentos de actina α de célula muscular, además de filamentos intermedios de desmina. Durante la contracción de estas células aumenta la resistencia vascular en los sinusoides por reducción de la luz de estos vasos, lo que conduce a hipertensión portal. Además, las células de Ito participan en la remodelación de la matriz extracelular durante la restauración de las lesiones hepáticas.

Vasos linfáticos

La linfa del hígado se origina en el espacio perisinusoidal

El plasma que permanece en el espacio perisinusoidal drena hacia el tejido conjuntivo periportal donde se describe un pequeño intersticio, el ***espacio de Mall*** (*véase fig. 18.11b*), entre la estroma del espacio portal y los hepatocitos más periféricos del lobulillo. Desde este sitio de recolección el líquido se introduce en capilares linfáticos que transcurren junto con los otros componentes de la tríada portal.

La linfa circula en vasos cada vez mayores en el mismo sentido que la bilis, es decir, desde los hepatocitos primero hacia los espacios portales y luego hacia el hilio hepático. Alrededor del 80% de la linfa hepática sigue esta vía y drena en el conducto torácico, donde forma la mayor parte del volumen linfático contenido en ese conducto.

Hepatocitos

Los hepatocitos forman las trabéculas celulares anastomosadas del lobulillo hepático

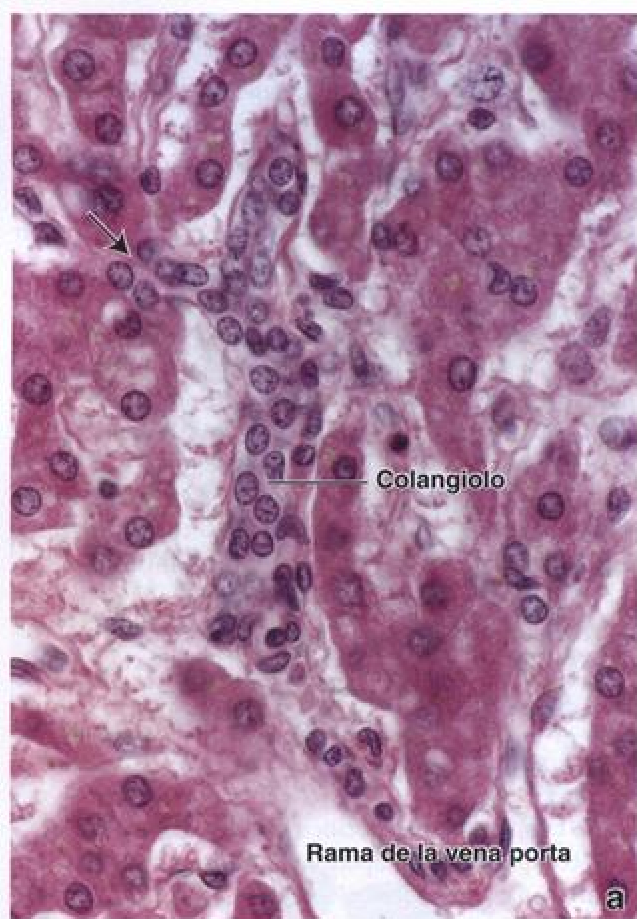
Los hepatocitos son células poliédricas grandes que miden entre 20 y 30 μm en cada dimensión. Constituyen alrededor del 80% de la población celular del hígado.

Los núcleos de los hepatocitos son grandes y esferoidales y ocupan el centro de la célula. En el hígado del adulto muchas células son binucleadas; la mayoría de los hepatocitos son tetraploides, es decir que contienen el doble (*4d*) de la cantidad de DNA normal. La heterocromatina se ve como grumos dispersos en el nucleoplasma y como una banda bien definida bajo la membrana interna de la envoltura nuclear. En cada núcleo hay un nucléolo bien desarrollado o más.

Los hepatocitos son células asociadas con el aparato digestivo que viven por un tiempo bastante prolongado; su vida media es de alrededor de 5 meses. Además, estas células del hígado tienen una capacidad de regeneración considerable luego de la pérdida de parénquima hepático por procesos tóxicos, enfermedades o cirugía.

El citoplasma hepatocítico en general es acidófilo. Los componentes citoplasmáticos específicos pueden identificarse por técnicas de coloración comunes y especiales. Por ejemplo:

- Las regiones basófilas corresponden al retículo endoplasmático rugoso (RER) y a ribosomas libres.
- Las mitocondrias abundantes, entre 800 y 1 000 por célula, pueden detectarse con colorantes vitales (verde Jano) o con enzimohistoquímica.
- Los múltiples complejos de Golgi pequeños se ven con tinciones específicas.
- La gran cantidad de peroxisomas se detecta con inmunocitoquímica.
- Los depósitos de glucógeno se tiñen con la técnica del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff). No obstante, en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) de muestras bien conservadas los sitios donde se hallaba el glucógeno se ven como espacios claros irregulares que le imparten un aspecto granular fino al citoplasma.
- Las inclusiones lipídicas de diversos tamaños se identifican luego de una fijación adecuada y con colorantes como los sudanes (III, IV o negro) o el azul de toluidina (lámina 62, fig. 2, p. 657). En los preparados de rutina a veces se ven espacios redondeados que corresponden al sitio donde se hallaban las inclusiones lipídicas antes de disolverse durante la técnica histológica. La cantidad de estas inclusiones aumenta después de la inyección o la ingestión de ciertas hepatotoxinas, entre las que se incluye el etanol.



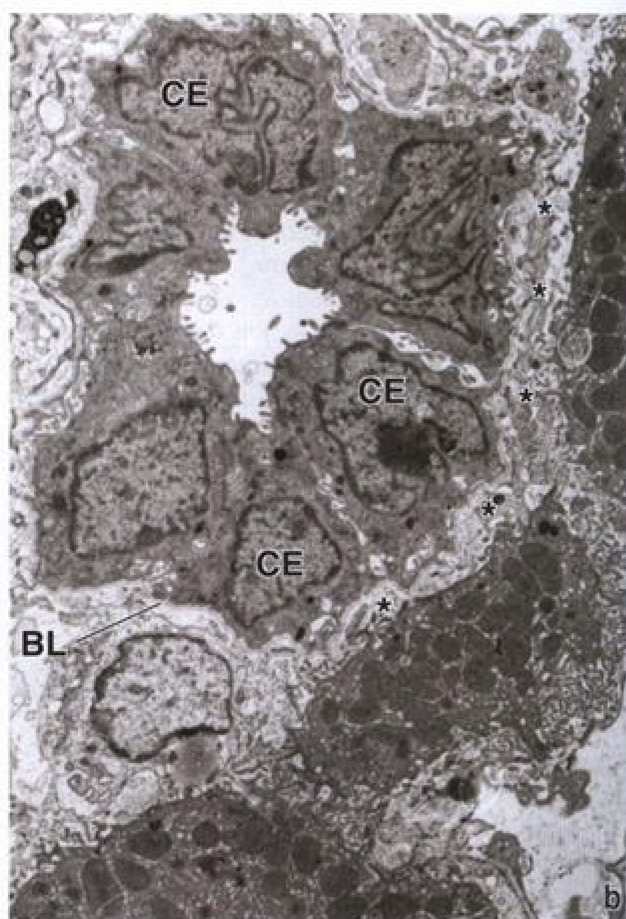


Fig. 18-11. El conductillo biliar intrahepático (conducto de Hering). a. Microfotografía que muestra una región del lobulillo hepático cercana a un espacio portal. Están indicados una rama terminal de la vena porta (*abajo, a la derecha*) y un conductillo biliar intrahepático o colangiolo (conducto de Hering). La *flecha* señala el sitio donde un canalículo biliar desemboca en el colangiolo. Obsérvese que el conducto de Hering está rodeado por hepatocitos, a diferencia de lo que ocurre con el conducto biliar interlobulillar, que está incluido en el tejido conjuntivo del espacio portal. 800 ×. **b.** Microfotografía electrónica de un colangiolo. El colangiolo recoge la bilis de los canalículos biliares. Está cerca de los hepatocitos pero la comunicación real entre los canalículos y el colangiolo no se ve en este plano de corte. El colangiolo está compuesto por un epitelio simple cúbico (*CE*) rodeado por una lámina basal completa (*BL*). El espacio estrecho (*asteriscos*) hacia el que se proyectan las microvellosidades de los hepatocitos es el espacio periportal (de Mall) y no el espacio perisinusoidal (de Disse). 6 000 ×.

- El pigmento lipofuscina de los cuerpos residuales se ve en los preparados teñidos con H-E en cantidades variables. Con la técnica del PAS también puede detectarse en la forma gránulos pardos bien delineados.

Como ya se mencionó, el hepatocito es poliédrico; por conveniencia se lo describe con seis superficies, aunque puede tener más. En la *figura 18.12* se muestra un esquema del corte transversal de dos hepatocitos cuboides. Dos de las superficies dan a espacios perisinusoidales. La membrana plasmática de otras dos superficies mira hacia la membrana de un hepatocito vecino y a un canalículo biliar. Si se supone que la célula es cuboide las dos superficies restantes, que no aparecen en el diagrama, también mirarán a hepatocitos contiguos y a canalículos biliares. Las superficies que miran al espacio perisinusoidal son el equivalente de la superficie basal de otras células epiteliales; las superficies que miran hacia hepatocitos vecinos y canalículos biliares equivalen a las superficies lateral y apical, respectivamente, de otras células epiteliales.

Los peroxisomas son abundantes en los hepatocitos

Hay entre 200 y 300 ***peroxisomas*** por hepatocito. Su tamaño es relativamente grande y su diámetro varía de 0,2 a 1,0 μm (véase *fig. 18.13a*). Los peroxisomas son sitios importantes de consumo de oxígeno y de esta forma realizan una función similar a la de las mitocondrias. Contienen una gran cantidad de oxidasa que genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2), un compuesto tóxico. La enzima catalasa, que también está en los

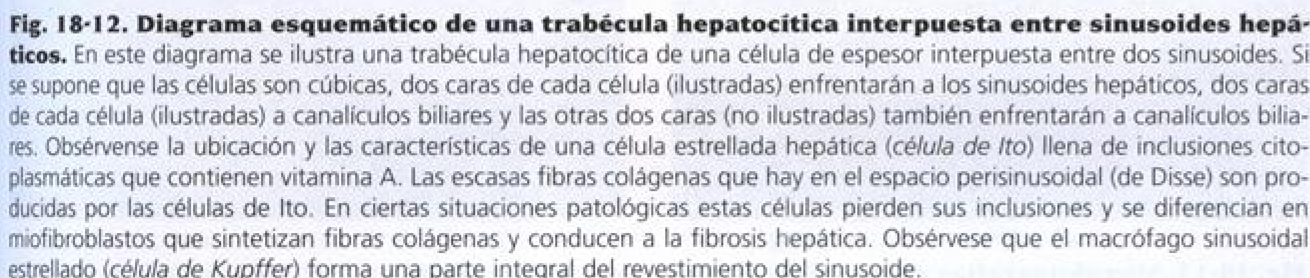


Fig. 18-12. Diagrama esquemático de una trabécula hepatocítica interpuesta entre sinusoides hepáticos. En este diagrama se ilustra una trabécula hepatocítica de una célula de espesor interpuesta entre dos sinusoides. Si se supone que las células son cúbicas, dos caras de cada célula (ilustradas) enfrentarán a los sinusoides hepáticos, dos caras de cada célula (ilustradas) a canalículos biliares y las otras dos caras (no ilustradas) también enfrentarán a canalículos biliares. Obsérvense la ubicación y las características de una célula estrellada hepática (*célula de Ito*) llena de inclusiones citoplasmáticas que contienen vitamina A. Las escasas fibras colágenas que hay en el espacio perisinusoidal (de Disse) son producidas por las células de Ito. En ciertas situaciones patológicas estas células pierden sus inclusiones y se diferencian en miofibroblastos que sintetizan fibras colágenas y conducen a la fibrosis hepática. Obsérvese que el macrófago sinusoidal estrellado (*célula de Kupffer*) forma una parte integral del revestimiento del sinusoide.

peroxisomas, degrada el peróxido de hidrógeno a oxígeno y agua. Estos tipos de reacciones participan en muchos procesos de desintoxicación que ocurren en el hígado, por ejemplo, la desintoxicación del alcohol. En efecto, más o menos la mitad del etanol ingerido se convierte en acetaldehído por la acción de enzimas contenidas en los peroxisomas hepatocíticos. En los peroxisomas humanos hay ***catalasa***, ***D-aminoácido oxidasa*** y ***alcohol deshidrogenasa***. Además, los peroxisomas también intervienen en la degradación de los ácidos grasos (***β-oxidación***) así como en la gluconeogénesis y en el metabolismo de las purinas.

El REL puede ser extenso en los hepatocitos

En los hepatocitos el REL puede ser extenso pero varía según la actividad metabólica (véase *fig. 18.13b*). El REL contiene enzimas que participan en la degradación y la conjugación de toxinas y fármacos así como enzimas encargadas de la síntesis del colesterol y del componente lipídico de las lipoproteínas. En condiciones de sobrecarga hepatocítica por fármacos, toxinas o estimulantes metabólicos el REL puede convertirse en el orgánulo predominante de la célula. Además de estimular su actividad, ciertos fármacos y algunas hormonas inducen la síntesis de nuevas membranas del REL y de sus enzimas asociadas. El REL sufre hipertrofia luego de la administración de alcohol, fármacos (p. ej., fenobarbital, esteroides anabólicos y progesterona) y ciertos agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer.

La estimulación del REL por el etanol aumenta su capacidad de desintoxicar otros compuestos farmacológicos, ciertos carcinógenos y algunos pesticidas. Por otro lado, el metabolismo que ocurre en el REL puede acrecentar los efectos lesivos sobre los hepatocitos que ejercen ciertos compuestos tóxicos, como el tetracloruro de carbono (CCl_4) y el 3,4-benzopireno.

El gran aparato de Golgi de los hepatocitos puede contener hasta 50 dictiosomas

La inspección de los hepatocitos con el MET permite comprobar que el aparato de Golgi es mucho más complejo de lo que parece en los cortes histológicos para la microscopia óptica. La tinción con metales pesados (técnicas de impregnación metálica de Golgi) de cortes hepáticos gruesos da indicios sobre la extensión de la red del aparato de Golgi. En los hepatocitos hay hasta 50 dictiosomas de Golgi, cada uno compuesto por tres a cinco cisternas apiladas, más muchas vesículas de pequeño y gran tamaño. Estos dictiosomas en

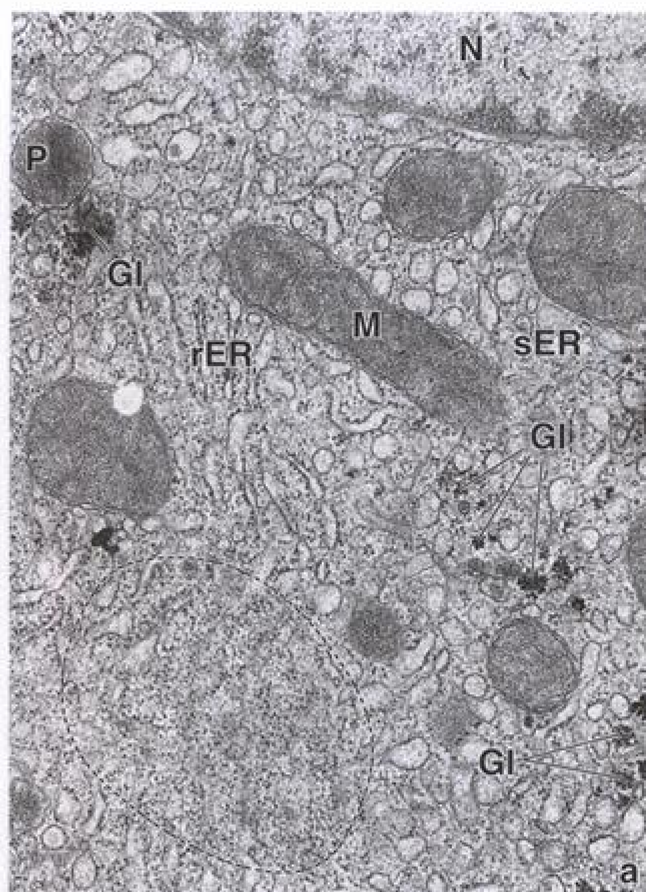




Fig. 18-13. Microfotografías electrónicas de un hepatocito. a. En esta microfotografía electrónica se ven orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas cerca del núcleo (*N*); entre esas estructuras hay un peroxisoma (*P*), mitocondria (*M*), inclusiones de glucógeno (*Gl*), retículo endoplasmático liso (*sER*) y retículo endoplasmático rugoso (*rER*). En el ángulo inferior izquierdo las membranas del rER se han seccionado en un plano tangencial que permite ver los ribosomas (circunscritos por una *línea de puntos*) en la cara citoplasmática de la membrana. 12 000 ×. **b.** Esta microfotografía muestra una región del citoplasma cercana a un canalículo biliar (*C*) que incluye un lisosoma (*L*) y mitocondrias (*M*), así como sER y rER. Obsérvense las microvellosidades en el canalículo biliar. 18 000 ×.

realidad son componentes del aparato de Golgi tortuoso que se ve en los preparados teñidos con metales pesados. Se cree que los elementos del aparato de Golgi concentrados cerca del canalículo biliar están asociados con la secreción exocrina de bilis. En cambio, las cisternas y las vesículas del Golgi que están cerca de las superficies sinusoidales de la célula contienen gránulos electrondensos de 25 a 80 nm de diámetro que se cree que corresponden a precursores de VLDL y otras lipoproteínas. Estas sustancias se liberan ulteriormente hacia la sangre como parte de la función secretora endocrina de los hepatocitos. En las porciones dilatadas del REL (y a veces en los extremos distendidos de las cisternas del RER donde se sintetizan) se ven glóbulos electrondensos similares.

Los lisosomas concentrados cerca del canalículo biliar se ven como cuerpos densos peribiliares en la microscopia electrónica

Los lisosomas hepatocíticos son tan heterogéneos que sólo pueden identificarse con certeza, incluso en el nivel microscópico electrónico, por medios histoquímicos. Además de las enzimas lisosómicas normales con el MET se identifican otros componentes:

- Gránulos de pigmento (lipofuscina).
- Orgánulos citoplasmáticos con digestión parcial.
- Figuras de mielina.

Los lisosomas de los hepatocitos también pueden ser sitios de almacenamiento normal de hierro (en la forma de un complejo de ferritina) y sitios de acumulación férrica en ciertas enfermedades por depósito excesivo (tesaurismosis).

La cantidad de lisosomas aumenta en varias situaciones patológicas que van desde la simple estasis biliar obstructiva hasta la hepatitis por virus y la anemia. Sin embargo, aunque el espectro de funciones hepáticas normales –en particular el ritmo de la secreción biliar– es bastante amplio, en el aparato de Golgi o en los liso-

Recuadro 18.2 Correlación clínica: lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos de proteínas y lípidos que intervienen en el transporte del colesterol y los triacilgliceroles en la sangre. El colesterol y los triacilgliceroles no circulan libres en el plasma porque los lípidos solos serían incapaces de mantenerse en suspensión. La asociación de la proteína con el centro de lípidos torna el complejo lo bastante hidrófilo como para quedar suspendido en el plasma.

Las lipoproteínas cumplen varias funciones en las membranas celulares y en el transporte y el metabolismo de los lípidos. Los precursores de las lipoproteínas se producen en el hígado. El componente lipídico se sintetiza en el REL, mientras que el componente proteico se elabora en el RER de los hepatocitos. Los complejos de lipoproteína pasan al aparato de Golgi, desde donde brotan vesículas de secreción con partículas lipoproteicas electrondensas que luego se liberan desde la superficie celular que limita el espacio perisinusoidal para entrar en la circulación sanguínea. Varias hormonas, como los estrógenos y las hormonas tiroideas, regulan la secreción de las lipoproteínas.

En general se han definido cuatro clases de lipoproteínas según sus características de densidad, peso molecular, tamaño y composición química: ***quilomicrones***, ***VLDL***, ***LDL*** y ***HDL***. Estas lipoproteínas tienen una composición química diferente y pueden aislarse del plasma de acuerdo con sus propiedades de flotación, desde la más grande y menos densa hasta la más pequeña y más densa.

Los ***quilomicrones***, las más ligeras de todas las lipoproteínas, se elaboran sólo en el intestino delgado. Su función principal es transportar la gran cantidad de grasas absorbidas hacia el torrente circulatorio.

Las ***VLDL*** (*very low density lipoproteins* = lipoproteínas de muy baja densidad) son más densas y más pequeñas que los quilomicrones; se sintetizan predominantemente en el hígado y en menor medida en el intestino delgado. Las VLDL tienen una abundante cantidad de triacilgliceroles y su función es transportar la mayor parte de ellos desde el hígado hacia otros órganos. Las VLDL hepáticas están asociadas con la ***apolipoproteína B-100*** circulante, también sintetizada en el hígado, que contribuye a su secreción. En las hepatopatías congénitas (como la ***abetalipoproteinemia***) y, en menor grado, en los trastornos hepáticos agudos y crónicos, el hígado es incapaz de producir apolipoproteína B-100, lo que conduce a un bloqueo de la secreción de VLDL. En las biopsias de estos pacientes se comprueba que la mayor parte del citoplasma de los hepatocitos está ocupada por grandes inclusiones lipídicas.

Las ***LDL*** (*low density lipoproteins* = lipoproteínas de baja densidad) y las ***HDL*** (*high density lipoproteins* = lipoproteínas de alta densidad) se producen en el plasma; sin embargo, una cantidad pequeña de estas fracciones es producida por el hígado. Las LDL son más densas que las VLDL y las HDL son más densas que las LDL. La función de las LDL es transportar ésteres del colesterol desde el hígado hacia los órganos periféricos. Las HDL participan en el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Las concentraciones altas de LDL se correlacionan en forma directa con un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, mientras que las concentraciones altas de HDL o las concentraciones bajas de LDL se asocian con una disminución de ese riesgo.

somas del citoplasma peribiliar no se producen cambios morfológicos significativos desde el punto de vista estadístico que concuerden con el ritmo de la secreción biliar.

Vías biliares

Las *vías biliares* (también conocidas como árbol biliar) están formadas por un sistema de conductos de calibre cada vez mayor por los que fluye la bilis desde los hepatocitos hacia la vesícula biliar y desde esta última hacia el intestino. Las ramas más pequeñas de todo el sistema son los canalículos biliares hacia los cuales los hepatocitos secretan la bilis.

El canalículo biliar es un conducto pequeño formado por surcos opuestos en la superficie de hepatocitos contiguos

Los canalículos biliares forman un anillo completo alrededor de las cuatro caras de los hepatocitos hexaédricos idealizados (*fig. 18.14* y lámina 62, fig. 2, p. 657). El diámetro de su luz es de más o menos 0,5 μm y están aislados del resto del compartimiento intercelular por uniones estrechas (zonulae occludentes), que forman parte de los complejos de unión que también comprenden zonulae adherentes y desmosomas. En la luz del canalículo hay microvellosidades que se extienden desde la superficie de hepatocitos

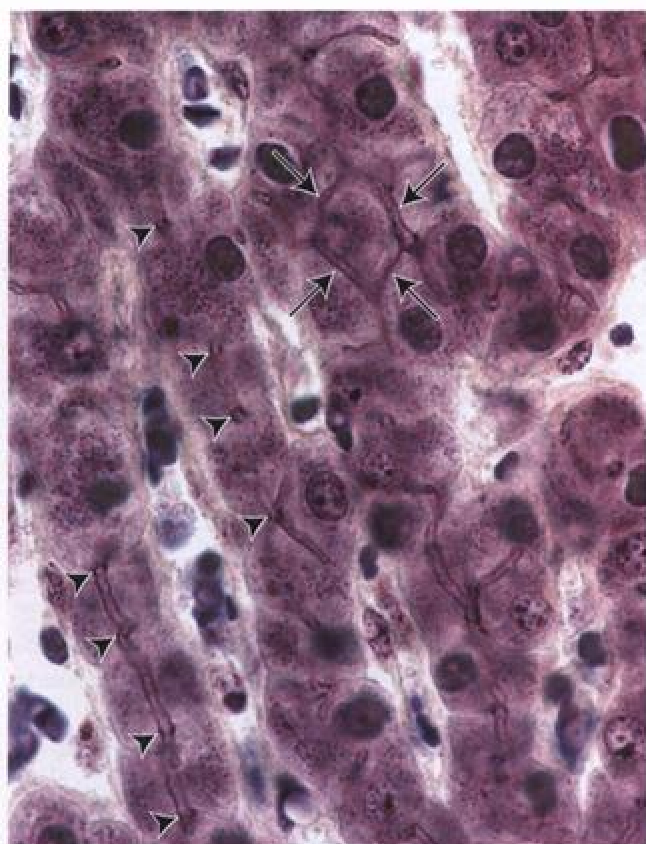


Fig. 18-14. Microfotografía de canalículos biliares. En esta microfotografía de gran aumento se ven varias trabéculas hepatocíticas de una sola célula de espesor separadas por sinusoides hepáticos. En algunas regiones el plano del corte es paralelo a los canalículos biliares. En este plano los canalículos delatan su distribución en cuatro caras del hepatocito (*flechas*). Las *puntas de flecha* señalan los canalículos biliares que aparecen sólo en corte transversal. 1 240 ×.

contiguos y en la membrana plasmática que las forma se detectan adenosina trifosfatasa (ATPasa) y otras fosfatasas alcalinas, lo que indica que la secreción de bilis hacia este espacio es un proceso activo. El flujo biliar es centrífugo, o sea que se dirige desde la región de la vena centrolobulillar hacia el espacio portal (un sentido opuesto al del flujo sanguíneo). Cerca del espacio portal pero todavía dentro del lobulillo los canalículos biliares se reúnen para formar los denominados ***conductillos biliares***, ***colangiolos*** o ***conductos de Hering*** (véase fig. 18.11a), que son cortos y están revestidos por células cúbicas diferentes de los hepatocitos. El epitelio de estos conductos se apoya sobre una lámina basal completa, lo mismo que el resto de la vía biliar. La reconstrucción tridimensional reciente de las reacciones colangiolares en la necrosis hepática indica que las células epiteliales que forman los conductos de Hering proliferan profusamente y migran hacia el parénquima hepático. En consecuencia, se ha esgrimido que el conducto de Hering está compuesto por ***células madre hepáticas*** específicas o las alberga.

La vía biliar intrahepática lleva la bilis hasta los conductos hepáticos

Los colangiolos tienen un diámetro aproximado de 1,0 a 1,5 μm y conducen la bilis a través de los límites del lobulillo hacia los ***conductos biliares interlobulillares*** que forman parte de la tríada portal (véase fig. 18.11b). El diámetro de estos conductos oscila entre 15 y 40 μm y el epitelio que los forma es simple cúbico cerca de los lobulillos y gradualmente se torna cilíndrico conforme los conductos se acercan al hilio hepático. Las células cilíndricas tienen microvellosidades bien desarrolladas, al igual que las células de las vías biliares extrahepáticas y de la vesícula. A medida que los conductos aumentan de calibre se rodean en forma progresiva de una cubierta de tejido conjuntivo denso con fibras elásticas abundantes. Cuando el conducto se aproxima al hilio en este tejido conjuntivo aparecen células musculares lisas. Los conductos interlobulillares se reúnen para formar los ***conductos hepáticos derecho*** e ***izquierdo***, que a su vez se unen para formar el ***conducto hepático común*** a la altura del hilio (*fig. 18.15*).

En algunas personas en el tejido conjuntivo que hay entre el hígado y la vesícula biliar, cerca del cuello vesicular, se hallan los ***conductos de Luschka***. Estos conductos se comunican con el conducto cístico y no con la luz de la vesícula. Desde el punto de vista histológico son similares a los conductos biliares intrahepáticos y serían restos de conductos biliares embrionarios aberrantes.

La vía biliar extrahepática conduce la bilis hacia la vesícula biliar y el duodeno

El ***conducto hepático común*** tiene unos 3 cm de longitud y está revestido por células epiteliales cilíndricas altas que se parecen mucho a las de la vesícula biliar (que se describirá más adelante). En este conducto están representadas todas las capas del tubo digestivo excepto la muscular de la mucosa. El ***conducto cístico*** conecta el conducto hepático común con la ***vesícula biliar*** y permite la entrada de la bilis en ella, así como su salida otra vez hacia la vía biliar. Cuando el conducto cístico se une al conducto hepático común pasa a llamarse ***colédoco*** (o conducto biliar común) y se extiende por unos 7 cm hasta la pared del duodeno para terminar en la ***ampolla de Vater***. Un engrosamiento de la muscular externa duodenal a la altura de la ampolla forma el ***esfínter de Oddi***, que rodea los orificios del colédoco y del ***conducto pancreático principal*** (véase después) y actúa como válvula para regular el flujo de la bilis y del jugo pancreático hacia el duodeno.

El hígado humano adulto secreta un promedio de alrededor de 1 L de bilis por día

La composición de la bilis y las funciones de la

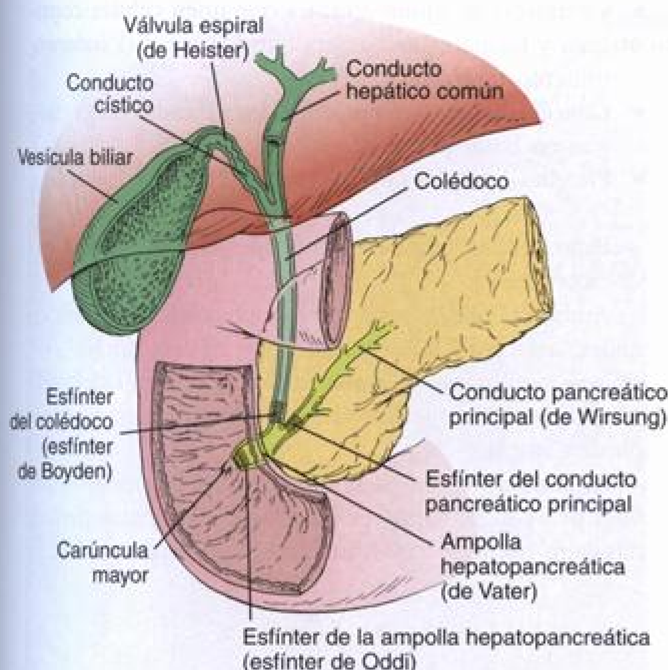


Fig. 18-15. Diagrama que ilustra la relación de los conductos del hígado, el páncreas y la vesícula biliar. La vesícula biliar es un saco ciego unido a un solo conducto cístico en el cual numerosos pliegues de la mucosa forman la válvula espiral (de Heister). El conducto cístico se une al conducto hepático común para formar el colédoco (conducto biliar común) que desemboca en el duodeno. En su desembocadura en el duodeno el colédoco se une al conducto pancreático principal para formar la ampolla hepatopancreática (de Vater) que se abre a la carúncula mayor de la segunda porción del duodeno. En la parte distal de estos conductos hay esfínteres. Estos músculos circulares del colédoco (esfínter de Boyden), del conducto de Wirsung y de la ampolla de Vater (esfínter de Oddi) controlan el flujo de la bilis y de la secreción pancreática hacia el duodeno. Cuando el esfínter coledociano se contrae la bilis no puede pasar al duodeno y entonces retrocede y fluye hacia la vesícula biliar, donde se concentra y almacena.

mayor parte de sus componentes se reseñan en el cuadro 18.1. Como se refiere en el cuadro, muchos componentes de la bilis participan en la llamada circulación enterohepática, que sirve para reciclarlos.

- Alrededor del 90% de las ***sales biliares*** se reabsorbe en el intestino y retorna al hígado con la sangre de la vena porta. Luego los hepatocitos reabsorben las sales biliares y vuelven a secretarlas. Los hepatocitos también sintetizan sales biliares nuevas para reemplazar las que se pierden.
- El ***colesterol*** y el fosfolípido ***lecitina***, así como la mayoría de los ***electrólitos*** y el agua que llegan al intestino con la bilis, también se reabsorben y se reciclan.

El glucurónido de bilirrubina, el producto desintoxicado final de la degradación de la hemoglobina, no se recicla. En última instancia se excreta con la materia fecal, a la que le da su color. Una falla en la absorción de la bilirrubina o la incapacidad de conjugarla o de secretar glucurónido puede causar ***ictericia***.

El flujo biliar desde el hígado está regulado por mecanismos hormonales y nerviosos. La velocidad del flujo sanguíneo hepático y la concentración de sales biliares en la sangre ejercen efectos reguladores sobre el flujo biliar. Este flujo aumenta cuando durante la digestión las células enteroendocrinas liberan hormonas como la colecistocinina (CCK), la gastrina y la motilina. Las hormonas esteroides (p. ej., los estrógenos durante la gestación) disminuyen la secreción biliar hepática. Además, la estimulación parasimpática aumenta el flujo biliar al incitar la contracción de la vesícula y la relajación del esfínter de Oddi. La bilis que abandona el hígado a través del conducto hepático común fluye hacia la vesícula biliar a través del conducto cístico. La vesícula almacena la bilis y puede aumentar su concentración hasta diez veces. Luego de su estimulación la vesícula biliar se contrae y envía la bilis hacia el duodeno a través del colédoco.

El hígado tiene inervación simpática y parasimpática

El hígado (y la vesícula biliar) recibe nervios de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los nervios se introducen por el hilio y se ramifican por todo el hígado siguiendo los espacios portales junto con los integrantes de las tríadas portales. Se cree que las fibras simpáticas inervan los vasos sanguíneos y que las fibras parasimpáticas hacen lo mismo con los conductos de gran calibre (los que tienen músculo liso en sus paredes) y quizá también con los vasos sanguíneos. Cerca del hilio con frecuencia se hallan los somas de neuronas parasimpáticas.

■ VESÍCULA BILIAR

La vesícula biliar es un saco distensible con forma de pera que en los seres humanos contiene un volumen de alrededor de 50 mL de bilis (véase fig. 18.15). Está adherida a la superficie visceral del hígado y es un derivado secundario del intestino embrionario porque se origina como una evaginación del conducto biliar primitivo que comunica el primordio hepático con el intestino en desarrollo.

La vesícula biliar concentra y almacena la bilis

La vesícula biliar es un saco ciego que desde su región denominada cuello se continúa con el conducto cístico. A través de este conducto recibe bilis diluida desde el conducto hepático común. Ciertas hormonas secretadas por las células enteroendocrinas del intesti-

no delgado en respuesta a la presencia de grasas en la región proximal del duodeno estimulan las contracciones del músculo liso vesicular. Como consecuencia de estas contracciones la bilis concentrada se expulsa hacia el colédoco (conducto bilar común), que la conduce hasta el duodeno.

La mucosa de la vesícula biliar tiene varias características distintivas

La vesícula biliar vacía o con llenado parcial tiene muchos pliegues profundos de la mucosa (*fig. 18.16*). La superficie de la mucosa consiste en un epitelio simple cilíndrico. Las células epiteliales altas poseen las características siguientes:

- Abundantes ***microvellosidades apicales*** cortas y poco desarrolladas.
- ***Complejos de unión*** apicales que unen células contiguas y forman una barrera entre la luz y el compartimiento intercelular.
- ***Concentraciones de mitocondrias*** ubicadas en el citoplasma basal y apical.
- ***Pliegues laterales*** complejos (fig. 18.17).

Estas células se parecen mucho a las células absortivas intestinales.

Ambas células comparten las características mencionadas, así como la localización de ATPasa de Na^+/K^+ en sus membranas plasmáticas laterales y vesículas de secreción con contenido de glucoproteínas en su citoplasma apical.

La lámina propia de la mucosa está particularmente bien provista de capilares fenestrados y vénulas pequeñas pero no tiene vasos linfáticos. Esta capa también es

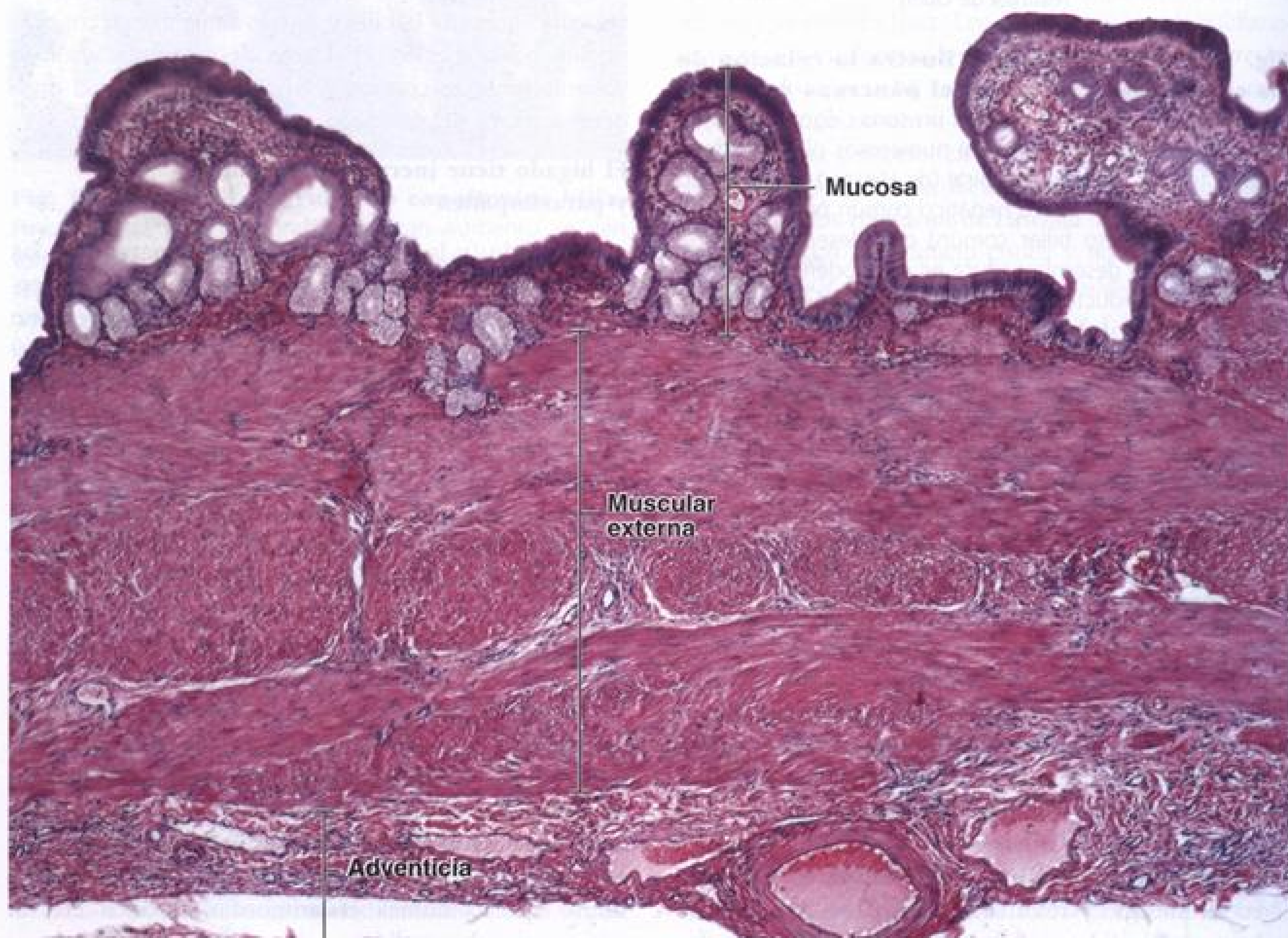


Fig. 18-16. Microfotografía de la pared de la vesícula biliar. La mucosa de la vesícula biliar consiste en un revestimiento simple de células epiteliales cilíndricas y una lámina propia de tejido conjuntivo laxo que contiene de manera característica una gran abundancia de profundos recesos o invaginaciones del epitelio. Debajo de esta capa hay un estrato de tejido muscular liso relativamente grueso, la capa muscular externa. En la vesícula biliar no hay muscular de la mucosa ni submucosa. Los haces de músculo liso de la muscular externa están orientados al azar. Por fuera de la muscular hay una adventicia que contiene tejido adiposo y vasos sanguíneos. La porción de la vesícula biliar que no está adherida al hígado tiene una serosa típica en lugar de adventicia. 175 ×.



Fig. 18-17. Microfotografías electrónicas del epitelio de la vesícula biliar. a. Las células cilíndricas altas tienen las características típicas de las células absortivas, con microvellosidades en su superficie luminal, un complejo de unión apical que separa la luz vesicular del espacio intercelular lateral y mitocondrias abundantes en la región apical de la célula. 3 000 ×. **b.** Durante el transporte activo de líquido se bombea sal desde el citoplasma hacia el espacio intercelular y la sal es seguida por agua. Luego, desde la luz se difunden sal y agua hacia el citoplasma. Conforme este proceso continúa el espacio intercelular se distiende mucho (*flechas*). El líquido se desplaza desde el espacio intercelular dilatado (*flechas*) a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo subyacente (*CT*) y luego se introduce en los vasos sanguíneos. El aumento de tamaño del espacio intercelular lateral durante el transporte activo de líquido es visible con el microscopio óptico. 3 000 ×.

muy celular y contiene una gran cantidad de linfocitos y plasmocitos. Las características de la lámina propia la hacen semejante a la del colon, otro órgano especializado en la absorción de electrólitos y agua.

En la lámina propia de la vesícula biliar humana normal a veces hay glándulas mucosecretoras, en especial cerca del cuello del órgano, pero son más comunes en las vesículas inflamadas. En estas glándulas también hay células de aspecto idéntico al de las células enteroendocrinas del intestino.

La pared de la vesícula biliar carece de muscular de la mucosa y de submucosa

Por fuera de la lámina propia está la ***muscular externa***, que posee fibras colágenas y elásticas abundantes entre los haces de células musculares lisas. A pesar de su origen en un divertículo derivado del intestino anterior, la vesícula biliar no posee muscular de la mucosa ni submucosa. Los haces de células musculares lisas están orientados un poco al azar, a diferencia de lo que ocurre en el intestino, donde se organizan en capas. La contracción del músculo liso reduce el volumen de la vesícula, que fuerza la expulsión de su contenido hacia el conducto cístico.

Por fuera de la muscular externa hay una capa gruesa de tejido conjuntivo denso (véase fig. 18.16). Esta capa contiene vasos sanguíneos de gran calibre, una red linfática extensa y nervios autónomos que inervan la muscular externa y los vasos sanguíneos (en la pared del conducto cístico hay somas de neuronas parasimpáticas). En el tejido conjuntivo también hay muchas fibras elásticas y adipocitos abundantes. En donde la vesícula está adherida al hígado esta capa recibe el nombre de ***adventicia***. La superficie vesicular que no está en contacto con el parénquima hepático está cubierta por una ***serosa*** (peritoneo visceral) que consiste en un mesotelio apoyado sobre una fina capa de tejido conjuntivo laxo.

Además, a veces se extienden a través de todo el espesor de la muscular externa profundos divertículos o invaginaciones del revestimiento epitelial de la mucosa, los llamados ***senos de Rokitansky-Aschoff*** (*fig. 18.18* y lámina 63, p. 659). Se cree que representan un presagio de alteraciones patológicas futuras y se originan como consecuencia de hiperplasia (proliferación celular excesiva) y herniación de las células epiteliales a través de la muscular externa. Asimismo, en estos senos pueden acumularse bacterias causantes de inflamación crónica, lo que constituye un factor de riesgo de formación de cálculos biliares.

La concentración de la bilis necesita el transporte acoplado de sales y agua

Las células epiteliales de la vesícula biliar transportan activamente tanto Na^+ como Cl^- (y HCO_3^-) desde el citoplasma hacia el compartimiento intercelular del



Fig. 18-18. Microfotografía de senos de Rokitansky-Aschoff en la pared de la vesícula biliar. Esta microfotografía muestra las invaginaciones profundas del epitelio vesicular que se extienden dentro de la muscular externa. Estas invaginaciones se conocen como senos de Rokitansky-Aschoff. 120 ×.

epitelio. En la membrana plasmática lateral de las células epiteliales hay ATPasa. Este mecanismo de transporte activo en esencia es idéntico al descrito en el capítulo 17 para los enterocitos del intestino delgado y las células absortivas del colon.

El transporte activo de Na^+, Cl^- y HCO_3^- a través de la membrana plasmática lateral hacia el compartimiento intercelular (paracelular) determina que aumente la concentración de electrólitos en este compartimiento. El aumento de la concentración electrolítica crea un gradiente osmótico entre el espacio intercelular y el citoplasma y entre el espacio intercelular y la luz del órgano. El agua se mueve desde el citoplasma y desde la luz hacia el espacio intercelular a causa del gradiente osmótico, es decir que se desplaza a favor de su gradiente de concentración (véase fig. 18.17b). Aunque el espacio intercelular puede distenderse hasta un grado que con frecuencia es visible con el microscopio óptico, esta capacidad es limitada. El movimiento de electrólitos y agua hacia el espacio crea una pre-

sión hidrostática que expulsa un líquido casi isotónico fuera del compartimiento intercelular epitelial y lo introduce en el tejido conjuntivo subepitelial (lámina propia). El líquido que ingresa en la lámina propia pasa rápidamente a los abundantes capilares fenestrados y a las vénulas que están justo debajo del epitelio. Los autores de los estudios del transporte líquido en la vesícula biliar fueron los primeros en demostrar el papel esencial del compartimiento intercelular en el transporte transepitelial de un líquido isotónico desde la luz hacia los vasos.

■ PÁNCREAS

Generalidades

El *páncreas* es una glándula alargada en la que se describen una cabeza, un cuerpo y una cola. La ***cabeza*** es una porción expandida que está ubicada en la curva con forma de C que describe el duodeno (*fig. 18.19*). Está unida al duodeno por tejido conjuntivo. El ***cuerpo*** del páncreas, de ubicación central, cruza la línea media del organismo humano y la ***cola*** se extiende hacia el hilio del bazo. El ***conducto pancreático principal*** (***de Wirsung***) recorre toda la longitud de la glándula y desemboca en la segunda porción del duodeno a la altura de la ***carúncula mayor*** a través de un segmento final dilatado que también recibe el colédoco (vía biliar) y se llama ***ampolla hepatopancreática*** (***de Vater***). El ***esfínter hepatopancreático*** (***de Oddi***) rodea la ampolla y no sólo regula el flujo de la bilis y el jugo pancreático hacia el duodeno sino que también impide el reflujo del contenido intestinal hacia el conducto pancreático. En algunas personas hay un ***conducto pancreático accesorio*** (***de Santorini***) que es un vestigio del origen del páncreas a partir de dos primordios endodérmicos separados que se evaginan del intestino anterior embrionario.

Una capa delgada de tejido conjuntivo laxo forma una cápsula alrededor de la glándula. Desde esta cápsula parten tabiques incompletos que dividen el parénquima glandular en lobulillos mal definidos. Dentro de los lobulillos una estroma de tejido conjuntivo laxo rodea las unidades parenquimatosas. Entre los lobulillos cantidades mayores de tejido conjuntivo rodean los vasos sanguíneos, los nervios y los conductos más grandes. Además, en el tejido conjuntivo que rodea el conducto de Wirsung hay pequeñas glándulas mucosas que envían su secreción hacia ese conducto.

El páncreas es una glándula exocrina y endocrina

A diferencia del hígado, en el que las funciones exocrina y endocrina se realizan en la misma célula, la función doble del páncreas está repartida entre dos componentes estructurales distintos.

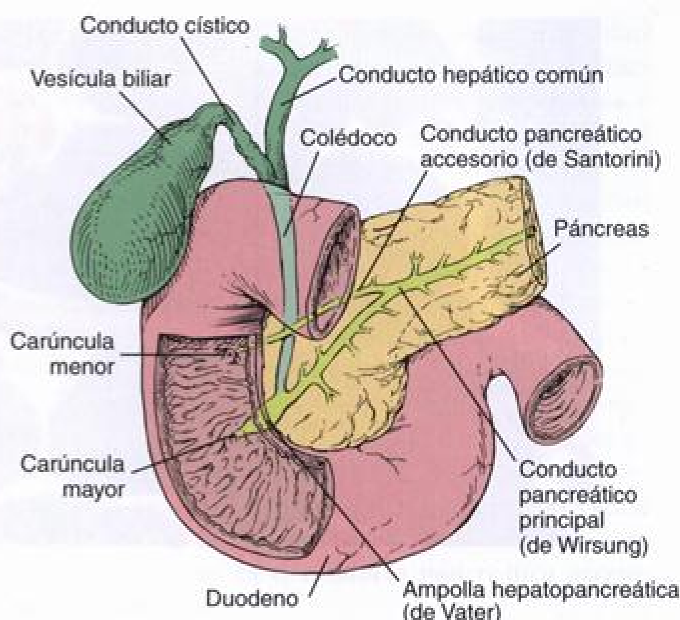


Fig. 18-19. Diagrama del páncreas, el duodeno y los conductos excretores asociados. El conducto pancreático principal (de Wirsung) atraviesa toda la longitud de la glándula y desemboca en el duodeno junto con el colédoco. Es común que haya un conducto pancreático accesorio (de Santorini), como se ilustra aquí, que también desemboca en el duodeno pero separado del conducto de Wirsung, a la altura de la llamada carúncula menor. El sitio donde desembocan el colédoco y el conducto de Wirsung está marcado por la carúncula mayor, que es visible sobre la superficie de la mucosa dudodenal.

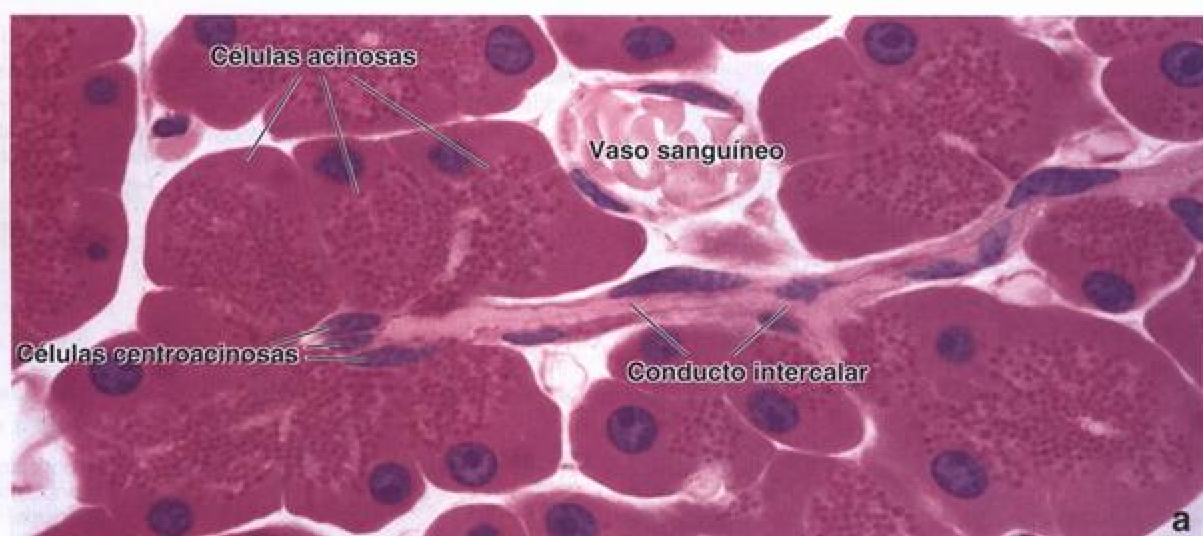
- El ***componente exocrino*** sintetiza y secreta enzimas hacia el duodeno que son indispensables para la digestión en el intestino.
- El ***componente endocrino*** sintetiza las hormonas ***insulina*** y ***glucagón*** y las secreta hacia la sangre. Estas hormonas regulan el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas en el organismo.

El componente exocrino se halla en toda la extensión de la glándula; dentro de él hay dispersos cúmulos celulares bien definidos llamados ***islotes de Langerhans*** que constituyen el componente endocrino.

Páncreas exocrino

El páncreas exocrino es una glándula serosa

El páncreas exocrino es muy parecido a la glándula parótida, con la que puede confundirse. Los adenómeros son de forma acinosa o tubuloacinosa y están compuestos por un epitelio simple de células serosas piramidales (*fig. 18.20a* y lámina 64, p. 661). Las células tienen una superficie libre (luminal) angosta y una superficie basal ancha. La cantidad de tejido conjuntivo periacinoso es mínima.



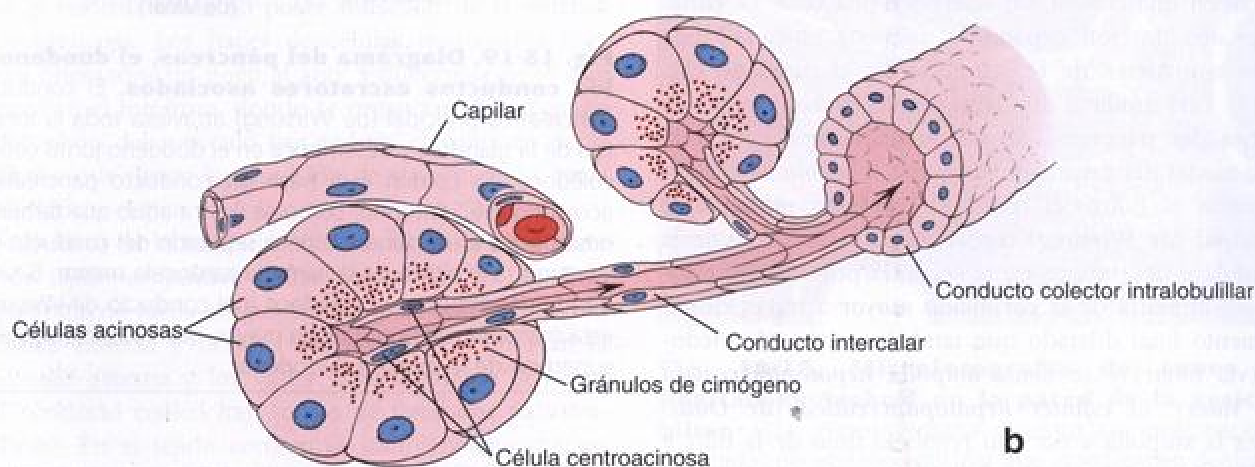


Fig. 18-20. Ácino pancreático y su sistema de conductos excretores. a. En esta microfotografía de un corte fino de material incluido en plástico y teñido con H-E se ve el inicio de un conducto intercalar dentro de un ácino pancreático. Las células que forman el conducto dentro del ácino son las células centroacinosas. En el citoplasma apical de las células secretoras se distinguen muy bien los gránulos de cimógeno eosinófilos. 860 ×. **b.** En este diagrama esquemático se ilustra el comienzo de un conducto intercalar. Obsérvense la ubicación y las formas de las células centroacinosas dentro del ácino. Constituyen el revestimiento epitelial inicial del conducto intercalar, que drena en un conducto colector intralobulillar.

Las células secretoras serosas del ácino producen los precursores de las enzimas digestivas del páncreas. Los ácinos pancreáticos son singulares entre las unidades secretoras glandulares porque el conducto inicial que parte del ácino, o sea el ***conducto intercalar***, en realidad comienza dentro del adenómero mismo (*fig. 18.20b*). Las células del conducto que están dentro del ácino reciben el nombre de ***células centroacinosas***.

Las células de los ácinos se caracterizan por una basofilia bien definida en el citoplasma basal y por ***gránulos de cimógeno*** acidófilos en su citoplasma apical (véase fig. 18.20a). Los gránulos de cimógeno son muy abundantes en el páncreas de las personas que están en estado de ayuno. Las células centroacinosas aplanadas carecen de ergastoplasma y de gránulos de secreción, por lo que se tiñen muy pálidamente con la eosina. Esta tinción débil sirve para identificarlas en los cortes histológicos de rutina.

Los gránulos de cimógeno contienen varias enzimas digestivas en una forma inactiva

Las enzimas pancreáticas pueden digerir la mayoría de los alimentos. A continuación se enumeran las enzimas inactivas (proenzimas) contenidas en los gránulos de cimógeno pancreáticos y se mencionan las sustancias específicas que digieren una vez activadas.

- ***Endopeptidasas proteolíticas*** (***tripsinógeno***, ***quimiotripsinógeno***) y ***exopeptidasas proteolíticas*** (***procarboxipeptidasa***, ***proaminopeptidasa***), que digieren las

proteínas al romper sus enlaces peptídicos internos (endopeptidasas) o los enlaces peptídicos de los aminoácidos de los extremos carboxiloterminal o aminoterminal.

- *Enzimas amilolíticas* (α-amilasa), que digieren los carbohidratos al romper los enlaces glucosídicos de los polímeros de la glucosa.
- *Lipasas*, que digieren los lípidos al romper los enlaces éster de los triacilgliceroles para liberar ácidos grasos.
- *Enzimas nucleolíticas* (***desoxirribonucleasa*** y ***ribonucleasa***), que digieren los ácidos nucleicos y dejan libres sus mononucleótidos.

Las enzimas digestivas pancreáticas sólo se activan después de alcanzar la luz del intestino delgado. Al principio la actividad proteolítica de las enzimas (***enterocinasas***) en el glucocáliz de las microvellosidades de las células absortivas intestinales convierte el tripsinógeno en ***tripsina***, una poderosa enzima proteolítica. La tripsina luego cataliza la conversión de otras enzimas inactivas, así como la digestión de proteínas en el quimo proveniente del estómago.

Cuando se usa el MET la basofilia citoplasmática de las células acinosas pancreáticas corresponde a un extenso conjunto ordenado de RER y ribosomas libres. La presencia de estos orgánulos abundantes concuerda con el alto grado de actividad sintética de proteínas que desarrollan las células acinosas (*fig. 18.21*). En el citoplasma apical hay un aparato de Golgi prominente que participa en la concentración y en el envasado de los productos de secreción. Las mitocondrias son pequeñas y, aunque están presentes en todo el citoplasma, se ven concentradas entre las cisternas del RER. Las células acinosas están unidas entre sí por complejos de unión ubicados a la altura de sus polos apicales. Estos complejos aislan el espacio intercelular lateral de la luz del ácino hacia la cual se extienden microvellosidades pequeñas desde la superficie celular apical y se liberan los gránulos de cimógeno por exocitosis.

Sistema de conductos excretores del páncreas exocrino

Las células centroacinosas (véase fig. 18.20a) están en el comienzo del sistema de conductos excretores del páncreas exocrino. Poseen un núcleo central aplanado y el citoplasma adelgazado, característico de una célula escamosa.

Las células centroacinosas son células de conductos intercalares dentro del ácino

Las células centroacinosas se continúan con las células del conducto intercalar corto que está fuera del ácino. La unidad estructural del ácino y las células centroacinosas se asemejan a un globo pequeño (el ácino) contra el cual se hubiese empujado un tubo (el conducto intercalar). Los conductos intercalares son cortos y drenan en conductos colectores intralobulillares. En el páncreas no hay conductos estriados (secretores).

La compleja red ramificada de conductos intralobulillares drena en los ***conductos interlobulillares***, que son más grandes y están compuestos por un epitelio cilíndrico bajo en el que puede haber células enteroendocrinas y a veces células caliciformes. Los conductos interlobulillares, a su vez, terminan directamente en el ***conducto pancreático principal*** (***de Wirsung***), que atraviesa toda la glándula paralelo a su eje longitudinal y le otorga a esta porción del sistema de conductos el aspecto de un espinazo de pescado (véase fig. 18.19). En la cabeza del páncreas hay otro conducto grande que es el ***conducto pancreático accesorio*** (***de Santorini***).

Los conductos intercalares añaden bicarbonato y agua a la secreción exocrina

El páncreas secreta alrededor de 1 L de líquido por día, más o menos el mismo volumen que el inicial de bilis secretado por el hígado. Mientras que la bilis se concentra en la vesícula biliar, todo el volumen de la secreción pancreática es enviado al duodeno. En tanto que los ácinos secretan un volumen reducido de líquido con proteínas abundantes, las células del conducto intercalar secretan un gran volumen de líquido con mucho sodio y bicarbonato. El bicarbonato sirve para neutralizar la acidez del quimo que entra en el duodeno desde el estómago y para establecer el pH óptimo para la actividad de las enzimas pancreáticas principales.

La secreción exocrina del páncreas está sometida a un control hormonal y nervioso

Dos hormonas secretadas por las células enteroendocrinas del duodeno, la ***secretina*** y la ***colecistocinina*** (*CCK*), son los reguladores principales del páncreas exocrino (véanse cuadros 17.1 y 17.2). La entrada del quimo ácido en el duodeno estimula la liberación de estas hormonas hacia la sangre.

- La ***secretina*** es una hormona polipeptídica (27 aminoácidos) que estimula a las células de los conductos excretores para que secreten una gran cantidad de líquido con una concentración elevada de HCO_3^- pero un contenido escaso o nulo de enzimas.
- La *CCK* es una hormona polipeptídica (33 aminoácidos) que determina que las células acinosas secreten sus proenzimas.

La acción coordinada de las dos hormonas causa la secreción hacia el duodeno de un gran volumen de líquido alcalino con enzimas abundantes. Además de

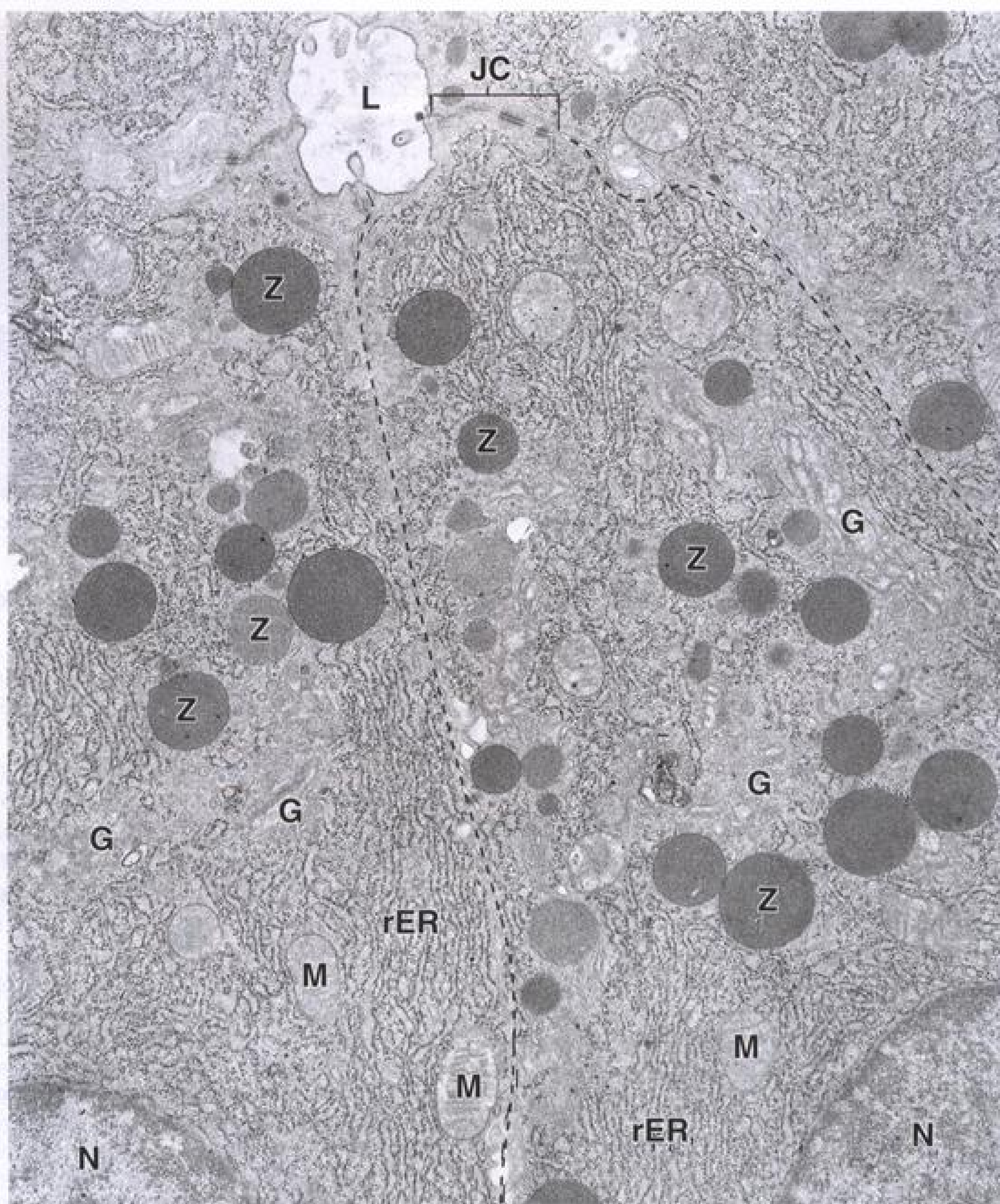


Fig. 18-21. Microfotografía electrónica del citoplasma apical de varias células acinosas pancreáticas. Una célula acinosa está circunscrita por la *línea de puntos*. Los núcleos (*N*) de las células contiguas se atisban en los ángulos derecho e izquierdo de la microfotografía. El citoplasma apical contiene una abundancia de retículo endoplasmático rugoso (*rER*), mitocondrias (*M*), gránulos de cimógeno (*Z*) y componentes del aparato de Golgi (*G*). La superficie apical de las células da hacia una luz (*L*) en la que se liberan los gránulos de cimógeno. Se señala un complejo de unión (*JC*) que está cerca de la luz. 20 000 ×.

las influencias hormonales, el páncreas también recibe inervación autónoma. Las fibras nerviosas simpáticas intervienen en la regulación del flujo sanguíneo pancreático. Las fibras parasimpáticas estimulan la actividad de las células acinosas y también de las centroacinosas. Los somas neuronales que a veces se ven en el páncreas pertenecen a neuronas posganglionares parasimpáticas.

Páncreas endocrino

El páncreas endocrino es un órgano difuso que secreta hormonas que regulan la concentración de la glucosa en la sangre

Los islotes de Langerhans, o sea el componente endocrino del páncreas, están dispersos por todo el órgano en la forma de agrupaciones celulares de tama-

ño variable (*fig. 18.22*). Estas agrupaciones celulares constituyen alrededor del 1 al 2% del volumen del páncreas y son más abundantes en la cola. Los islotes individuales pueden contener sólo algunas células o varios centenares de ellas (lámina 64, fig. 2, p. 661). Sus células poliédricas se distribuyen en cortos cordones irregulares que están rodeados por una profusa red de capilares fenestrados. Las células endocrinas definitivas de los islotes se desarrollan entre las semanas 9 y 12 de la gestación.

En los cortes teñidos con H-E los islotes de Langerhans aparecen como cúmulos de células pálidas rodeados por los ácinos pancreáticos que se tiñen con una intensidad mayor. En los preparados de rutina no es práctico intentar la identificación de los diversos tipos celulares que hay en los islotes (*fig. 18.23*). Sin embargo, luego de la fijación en Zenker-formol y la tinción con el método de Mallory-azán es posible identificar tres tipos principales de células: A (***alfa***), B (***beta***) y D (***delta***) (*cuadro 18.2* y *fig. 18.24*). Con este método las células A se tiñen de rojo, las células B lo hacen de pardo anaranjado y las células D se colorean de azul. Alrededor del 5% de las células parece no teñirse con esta técnica. El MET permite la identificación de los tipos celulares principales por el tamaño y la densidad de sus gránulos de secreción.

Las células insulares, excepto las B, son equivalentes de las células enteroendocrinas de la mucosa gastrointestinal

Además de los tres tipos principales de células insulares se han identificado otros tres tipos celulares menores mediante una combinación de MET e inmunocitoquímica (*cuadro 18.3*). Cada tipo celular puede correlacionarse con una hormona específica y cada uno tiene una ubicación determinada dentro del islote.

Las ***células B*** forman cerca del 70% del total de las células insulares en los seres humanos y en general están ubicadas en la región central del islote. Secretan ***insulina*** (véase cuadro 18.2) y contienen abundantes gránulos de secreción de unos 300 nm de diámetro con un centro denso poliédrico y una matriz pálida. Se cree que el centro poliédrico es insulina cristalizada.

Las ***células A*** constituyen entre el 15 y el 20% de la población insular humana y en general están ubicadas en la periferia de los islotes. Secretan ***glucagón*** (véase cuadro 18.2) y contienen gránulos de secreción de unos 250 nm de diámetro que son de tamaño más uniforme y están más hacinados en el citoplasma que los gránulos de las células B. El gránulo contiene el glucagón (*fig. 18.25*).

Las ***células D*** totalizan entre el 5 y el 10% del tejido endocrino pancreático y también son periféricas en el islote. Estas células secretan ***somatostatina***, que está contenida en gránulos de secreción que son más grandes que los de las células A y las células B (300 a 350

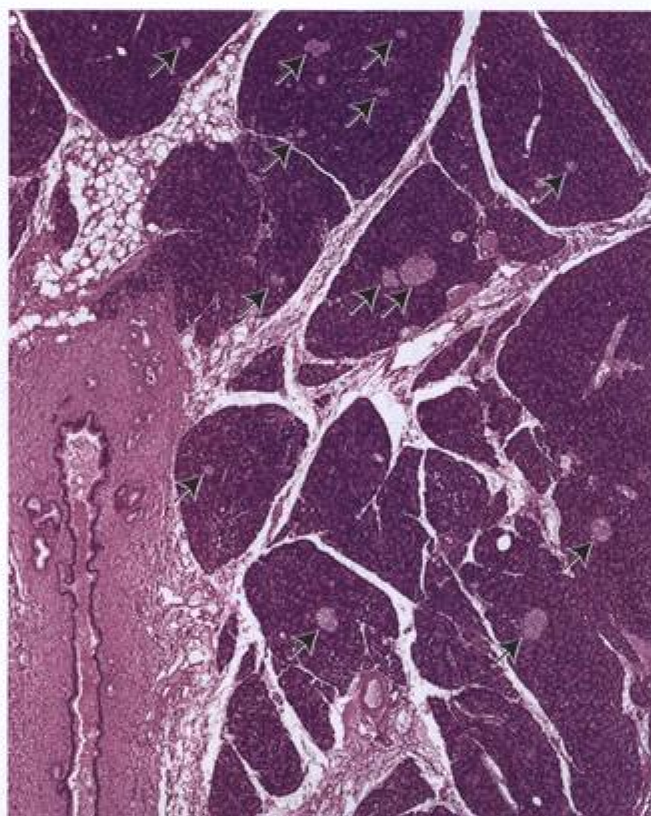
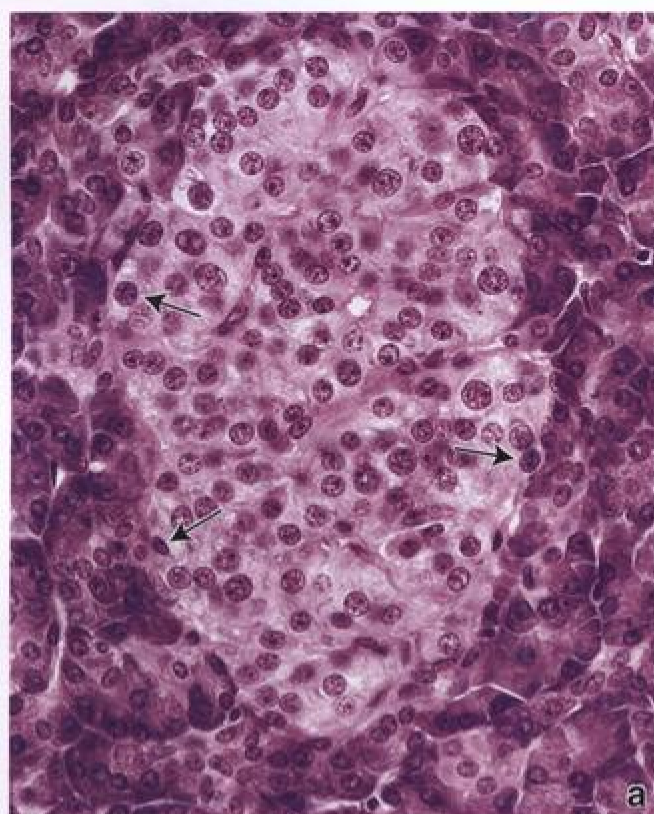


Fig. 18-22. Microfotografía del páncreas. En este corte teñido con H-E se ven varios lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo que son continuos con la cápsula delgada que rodea la glándula. Los lobulillos pancreáticos están formados principalmente por los ácinos exocrinos y su sistema de conductos intralobulillares. La mayoría de los lobulillos exhiben pequeñas siluetas redondeadas pálidas que corresponden a los islotes de Langerhans (*flechas*). Junto a los lobulillos (*abajo, a la izquierda*) hay un conducto interlobulillar grande que pertenece al páncreas exocrino. 25 ×.

nm) y contienen material de densidad electrónica baja o mediana (véase fig. 18.25).

Las células insulares menores constituyen alrededor del 5% del tejido del islote y corresponderían a las células pálidas que aparecen con la coloración con Mallory-azán. Sus características y funciones se reseñan en el cuadro 18.3.

Ciertas observaciones indican que algunas células secretarían más de una hormona. La tinción inmunocitoquímica ha permitido comprobar la presencia de varias hormonas además del glucagón en el citoplasma de las células A. Entre estas hormonas se encuentran el ***péptido inhibidor gástrico*** (*GIP*), la ***CCK*** y la ***hormona adrenocorticotrofa*** (*ACTH*)-***endorfina***. Aunque no hay indicios morfológicos concluyentes sobre la presencia de células G (secretoras de gastrina) en los islotes, la ***gastrina*** también podría ser secretada por una o más de las células insulares. Ciertos tumores de células insulares pancreáticas secretan gran cantidad de gastrina,



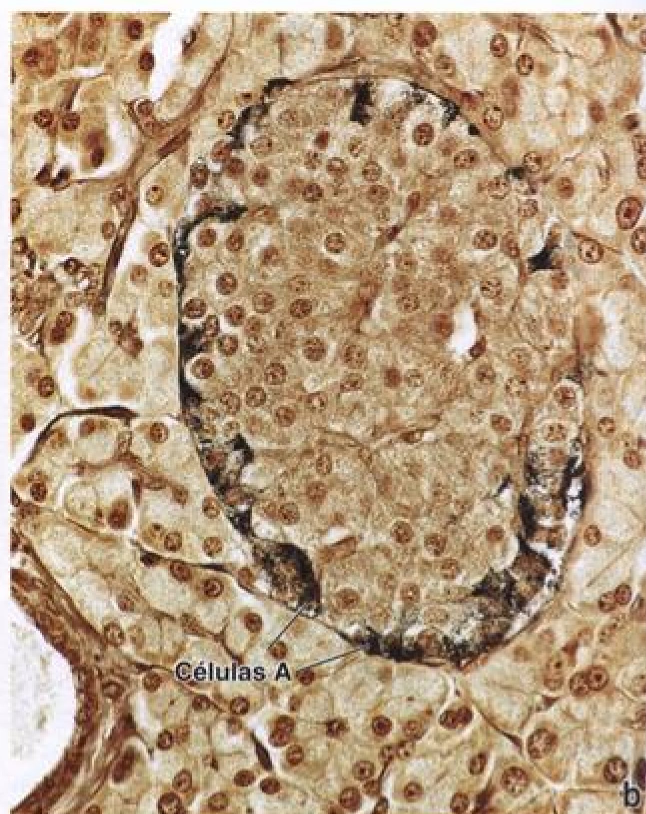


Fig. 18-23. Microfotografías de islotes de Langerhans. a. Este preparado de rutina teñido con H-E no permite identificar con facilidad los tipos específicos de células insulares. En el mejor de los casos puede suponerse que las células pequeñas (*flechas*) en la periferia del islote probablemente sean células A. 360 ×. **b.** Esta microfotografía es de un islote de Langerhans que se ha sometido a una impregnación argéntica con la técnica de Grimelius, la cual tiñe las células secretoras de glucagón. Las células A, que se impregnan con la plata, están distribuidas en la periferia del islote. 360 ×.

por lo que producen una secreción excesiva de ácido en el estómago (síndrome de Zollinger-Ellison).

Funciones de las hormonas pancreáticas

Todas las hormonas secretadas por el páncreas endocrino regulan funciones metabólicas de manera sistémica, regional (en el aparato digestivo) o local (en el mismo islote).

La insulina, la principal hormona secretada por el tejido insular, disminuye la concentración de glucosa en la sangre

La *insulina*, que es el producto de secreción endocrina más abundante y ejerce sus efectos principales sobre el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo, desarrolla múltiples acciones individuales en cada uno de estos tejidos. En general la insulina estimula:

- La *captación de la glucosa* de la circulación. En este proceso intervienen transportadores específicos de glucosa en la membrana celular.
- El *almacenamiento de la glucosa* por activación de la glucógeno sintetasa y la síntesis ulterior de glucógeno.

CUADRO 18.2 Principales tipos celulares de los islotes de Langerhans del páncreas

Tipo celular	Porcentaje	Tinción del citoplasma con Mallory-azán	Producto	Gránulos (MET)
A	15-20	Rojo	Glucagón	Alrededor de 250 nm; núcleo denso excéntrico rodeado por una sustancia clara
B	60-70	Pardo anaranjado	Insulina	Alrededor de 300 nm; muchos con un núcleo denso cristalino (anguloso) rodeado por una sustancia clara
D	5-10	Azul	Somatostatina	Alrededor de 325 nm; matriz homogénea

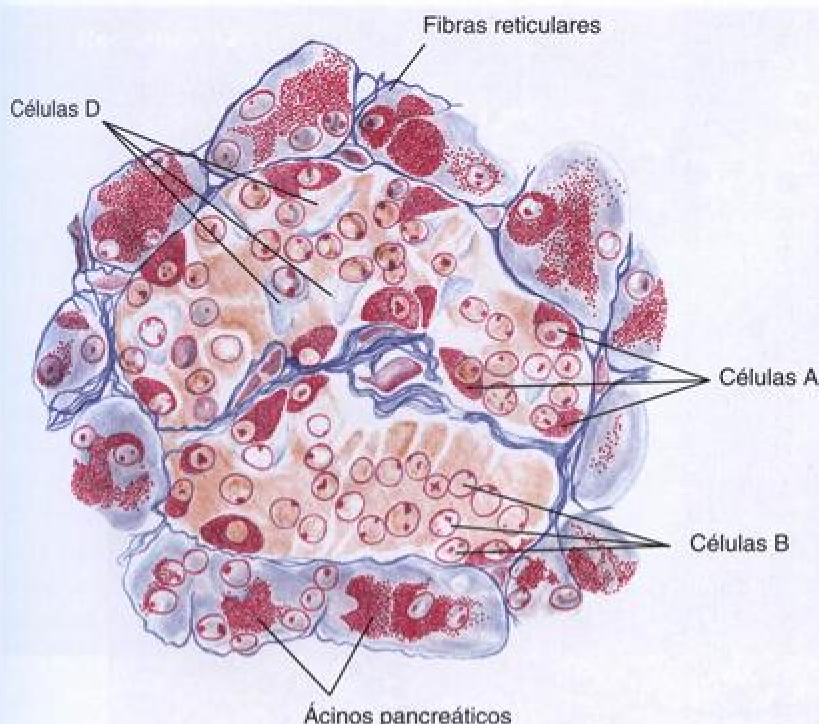


Fig. 18-24. Diagrama de un islote de Langerhans teñido con la técnica de Mallory-azán. El citoplasma de las células A se tiñe de rojo, el de las células B (que constituyen la mayoría de las células insulares) se colorea de pardo anaranjado y el de las células D se tiñe de azul.

- La *fosforilación y la utilización de la glucosa* al promover la glucólisis dentro de las células.

La falta de insulina o la producción de cantidades insuficientes de esta hormona conducen a la hiperglucemia (aumento de la concentración de glucosa en la sangre) y la glucosuria (presencia de glucosa en la orina), signos de un trastorno conocido como ***diabetes mellitus***.

Además de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, la insulina estimula la síntesis de glicerol e inhibe la actividad de la lipasa en los adipocitos. La insulina circulante también aumenta la cantidad de aminoácidos captados por las células (que puede comprender el cotransporte con la glucosa) e inhibe el catabolismo de las proteínas. Parece que la insulina es indispensable para el crecimiento y la función normales de las células, según se ha demostrado en sistemas de cultivo de tejidos.

El glucagón, que se secreta en cantidades casi tan altas como las de insulina, aumenta la concentración sanguínea de la glucosa

Las acciones del ***glucagón*** son en esencia las recíprocas de las de la insulina. Esta hormona estimula la liberación de glucosa hacia la sangre y promueve la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de metabolitos de aminoácidos) y la glucogenólisis (degrada-

CUADRO 18.3 Tipos celulares menores de los islotes de Langerhans del páncreas

Tipo celular	Secreción	Ubicación (además de los islotes)	Acciones
Célula PP (célula F)[a]	Polipéptido pancreático		Estimula las células principales gástricas, inhibe la secreción de bilis y la motilidad intestinal, inhibe la secreción de HCO_3^- y de enzimas pancreáticas
Célula D-1	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	También en los ácinos exocrinos y en el epitelio de los conductos excretores[b]	Similares a las del glucagón (hiperglucemiante y glucogenolítico); también afecta la actividad secretora y la motilidad del intestino; estimula la secreción exocrina pancreática
Célula EC[a]	Secretina, motilina, sustancia P	También en los ácinos exocrinos y en el epitelio de los conductos excretores[b]	Secretina: actúa localmente para estimular la secreción de HCO_3^- en el jugo pancreático y la secreción enzimática del páncreas Motilina: aumenta la motilidad gástrica e intestinal Sustancia P: tiene propiedades de neurotransmisor

[a]PP, polipéptido pancreático; EC, enterocromafín.
[b]Esta ubicación pone de relieve la ontogenia del páncreas como derivado del intestino embrionario.

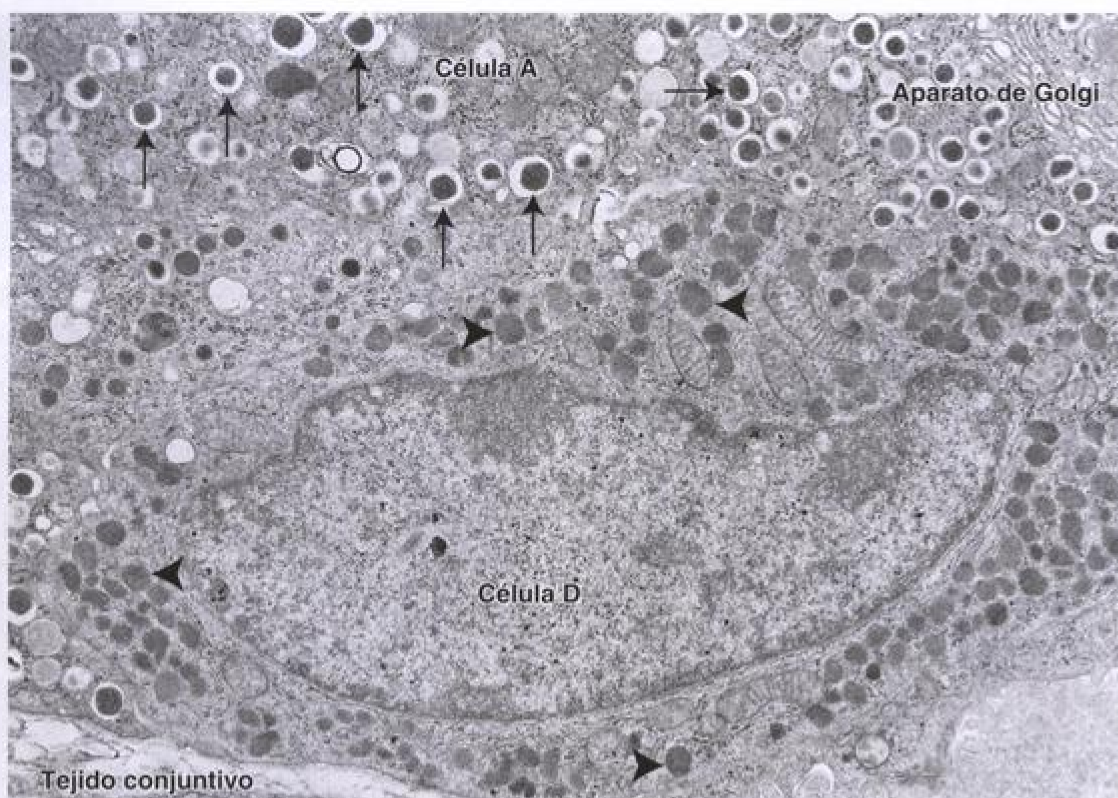


Fig. 18-25. Microfotografía electrónica de células de un islote de Langerhans del páncreas. En la parte superior de la fotografía aparece una célula A que contiene los gránulos característicos (*flechas*) con un centro esferoidal denso rodeado por un espacio claro y luego una membrana. Esta célula también exhibe un aparato de Golgi característicamente bien desarrollado. En la parte inferior de la fotografía hay una célula D que contiene una gran cantidad de gránulos rodeados de membrana y de electrondensidad moderada (*puntas de flecha*). 15 000 ×.

ción del glucógeno) en el hígado. El glucagón también estimula la proteólisis para promover la gluconeogénesis, moviliza grasas de los adipocitos y estimula la lipasa hepática.

La somatostatina inhibe la secreción de insulina y de glucagón

La somatostatina es secretada por las células D de los islotes. Es idéntica a la hormona secretada por el hipotálamo que regula la liberación de somatotrofina (hormona del crecimiento) desde la adenohipófisis. Aunque la función precisa de la somatostatina en los islotes no está clara, se ha demostrado que inhibe la secreción de insulina y de glucagón.

Las características moleculares de las hormonas principales y de algunas de las hormonas menores sintetizadas por los islotes de Langerhans se reseñan en el *cuadro 18.4*.

CUADRO 18.4 Características de las hormonas pancreáticas

Hormona	Peso molecular (Da)	Estructura
Insulina	5 700-6 000	Dos cadenas proteicas ligadas por puentes disulfuro; cadena α, 21 aminoácidos; cadena β, 30 aminoácidos
Glucagón	3 500	Polipéptido lineal: 29 aminoácidos
Somatostatina	1 638	Polipéptido cíclico: 14 aminoácidos
VIP	3 300	Polipéptido lineal: 28 aminoácidos
Polipéptido pancreático	4 200	Polipéptido lineal

Regulación de la actividad insular

Una glucemia superior a la normal de 70 mg/100 mL (70 mg/dL) estimula la liberación de insulina desde las células B, lo que conduce a la captación y el almacenamiento de la glucosa por el hígado y el músculo. La disminución de la glucemia resultante detiene la secreción de insulina. Algunos aminoácidos también estimulan la secreción de insulina, sea solos o en conjunto con una hiperglucemia. El aumento de la concentración de ácidos grasos en la sangre también estimula la liberación de insulina, como lo hacen la gastrina, la CCK y la secretina circulantes. La CCK y el glucagón,

Recuadro 18.3 Consideraciones funcionales: síntesis de insulina, un ejemplo de procesamiento postraduccional

La insulina es una proteína pequeña compuesta por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. Su biosíntesis representa un ejemplo claro de la importancia del procesamiento postraduccional para lograr la estructura final activa de una proteína.

La insulina se sintetiza en un principio como una sola cadena polipeptídica de 110 aminoácidos con un peso molecular de alrededor de 12 000 Da. Este polipéptido recibe el nombre de ***preproinsulina***. La preproinsulina se reduce a un polipéptido con un peso molecular aproximado de 9 000 Da, llamado ***proinsulina***, cuando la molécula se inserta en las cisternas del RER. La proinsulina es una sola cadena polipeptídica de 81 a 86 aminoácidos que tiene la forma aproximada de una letra G. Dos puentes disulfuro conectan la barra de la G a la parte alta del asa.

Durante el envasado y el almacenamiento de la proinsulina en el aparato de Golgi una enzima símil catepsina escinde la mayor parte del asa, lo que deja la barra de la G como una ***cadena A*** de 21 aminoácidos unida por puentes disulfuro a la parte alta del asa que se convierte en la ***cadena B*** de 30 aminoácidos. El péptido de 35 aminoácidos eliminado del asa de la G se denomina ***péptido C*** (péptido de conexión). Se almacena en las vesículas de secreción y se libera junto con la insulina en cantidades equimoleculares. No se ha identificado ninguna función para el péptido C. No obstante, la cuantificación del péptido C circulante a veces provee información clínica importante sobre la actividad secretora de las células B de los islotes de Langerhans.

liberados en los islotes por las células A, actúan por un mecanismo paracrino para estimular la secreción de insulina por las células B.

Las glucemias inferiores a 70 mg/100 mL estimulan la liberación de glucagón; las glucemias muy superiores a 70 mg/100 mL inhiben la secreción del glucagón. El glucagón también se libera en respuesta a una concentración baja de ácidos grasos en la sangre. La insulina inhibe la liberación de glucagón por las células A, pero a causa de la circulación en cascada del islote (véase luego) esta inhibición se efectúa por una acción hormonal de la insulina transportada en la circulación general.

Los islotes tienen inervación simpática y parasimpática. Alrededor del 10% de las células insulares poseen terminaciones nerviosas en contacto directo con su membrana plasmática. Entre las células hay uniones de hendidura (nexos) bien desarrolladas. Los fenómenos iónicos desencadenados por los neurotransmisores a la altura de las terminaciones sinápticas se transmiten de una célula a otra a través de estas uniones. Los nervios autónomos ejercerían efectos directos sobre la secreción hormonal de las células A y de las células B.

La estimulación parasimpática (colinérgica) aumenta la secreción tanto de insulina como de glucagón, mientras que la estimulación simpática (adrenérgica) aumenta la secreción del glucagón pero inhibe la liberación de la insulina. Este control nervioso de la insulina y el glucagón contribuiría a la disponibilidad de glucosa circulante en las reacciones de estrés.

La irrigación sanguínea del páncreas provee una perfusión en cascada de los islotes y los ácinos

Varias arteriolas entran en la periferia de los islotes y se ramifican en capilares fenestrados. En los seres humanos los capilares irrigan las células A y D en la periferia antes de que la sangre alcance las células B centrales. Los vasos de mayor calibre que hay en los tabiques que penetran hasta la porción central del islote también se acompañan de células A y D, de modo que la sangre que llega hasta las células B siempre ha irrigado primero las células A y D.

Capilares eferentes grandes abandonan el islote y se ramifican en las redes capilares que rodean los ácinos del páncreas exocrino. Este flujo en cascada recuerda los sistemas porta de otras glándulas endocrinas (hipófisis, suprarrenales).

Las secreciones de las células de los islotes ejercen efectos reguladores sobre las células acinosas:

- La insulina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la CCK estimulan la secreción exocrina.
- El glucagón, el polipéptido pancreático (PP) y la somatostatina inhiben la secreción exocrina.

19 Aparato respiratorio

GENERALIDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

El aparato respiratorio está compuesto por dos pulmones y una serie de vías aéreas que los comunican con el exterior. Dentro de los pulmones las vías aéreas se ramifican en conductos cada vez menores hasta alcanzar los espacios aéreos más pequeños, llamados ***alvéolos*** (*fig. 19.1*).

Este aparato cumple tres funciones principales: ***conducción del aire***, ***filtración del aire*** e ***intercambio de gases*** (***respiración***). Esta última ocurre en los alvéolos. Además, el aire que atraviesa la ***laringe*** sirve para generar los sonidos del habla (fonación) y el aire que pasa por la ***mucosa olfatoria*** de las ***cavidades nasales*** transporta partículas que estimulan los receptores del olfato. El aparato respiratorio también cumple en menor grado funciones endocrinas (producción y secreción de hormonas) y participa en la regulación de las ***respuestas inmunitarias*** a los antígenos inhalados.

Los pulmones se desarrollan en el embrión como una evaginación ventral del intestino anterior; en consecuencia, el epitelio de las vías respiratorias es de origen endodérmico. Este ***divertículo respiratorio*** inicial crece dentro del mesénquima torácico. Los cartílagos bronquiales, el músculo liso y los otros elementos del tejido conjuntivo derivan del mesénquima torácico.

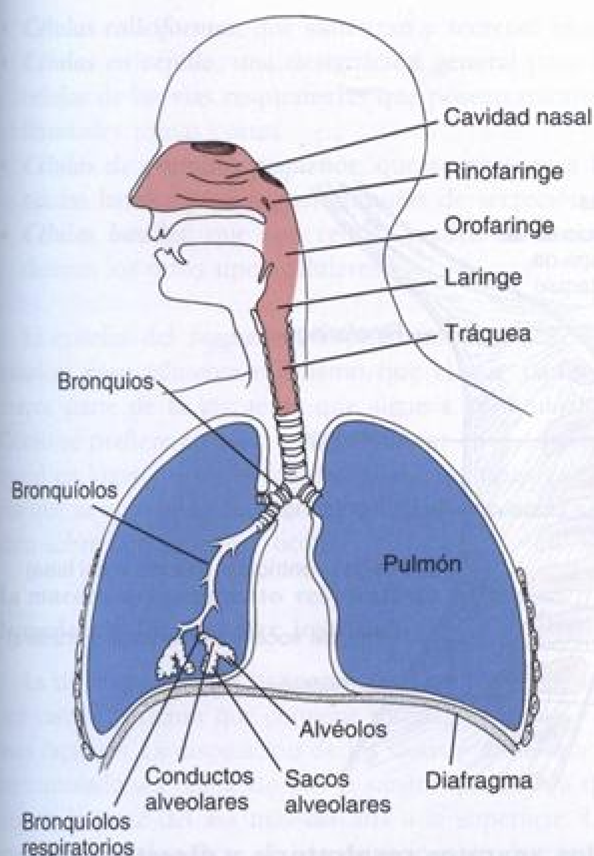


Fig. 19-1. Diagrama de las vías respiratorias. Las cavidades nasales, la rinofaringe, la orofaringe, la laringe, la tráquea, los bronquios y los bronquíolos forman la porción conductora de las vías aéreas. El intercambio gaseoso ocurre en la porción respiratoria, que está compuesta por los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos. (Basada en Boileau G. A Method of Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.)

Las vías aéreas del aparato respiratorio están divididas en una porción conductora y una porción respiratoria

La *porción conductora* del aparato respiratorio está formada por las vías aéreas que conducen a los sitios de respiración dentro de los pulmones, donde ocurre el intercambio gaseoso. Las vías de conducción comprenden tanto las que están fuera como las que están dentro de los pulmones.

Las partes de la vía aérea que están fuera de los pulmones son:

- *Cavidades nasales* (y, durante la espiración forzada, la *cavidad oral*).
- *Rinofaringe* y *orofaringe.*
- *Laringe.*
- *Tráquea.*
- *Bronquios principales* (*primarios*).

Dentro de los pulmones los ***bronquios principales***, también llamados ***bronquios fuente***, sufren una ramificación extensa para finalmente dar origen a los ***bronquíolos*** de distribución. Los bronquíolos constituyen la parte final de la porción conductora. En conjunto, los bronquios intrapulmonares y los bronquíolos forman el ***árbol bronquial***.

La ***porción respiratoria*** es la parte de la vía aérea en la cual se produce el ***intercambio gaseoso***. Comprende secuencialmente las estructuras siguientes:

- *Bronquíolos respiratorios.*
- *Conductos alveolares.*
- *Sacos alveolares.*
- *Alvéolos.*

Los vasos sanguíneos entran en los pulmones junto con los bronquios. Las arterias se ramifican en vasos más pequeños mientras siguen el árbol bronquial dentro del parénquima pulmonar. Los capilares establecen un contacto estrecho con las unidades respiratorias terminales, o sea los alvéolos. Esta relación íntima entre los espacios aéreos alveolares y los capilares pulmonares es el fundamento estructural del intercambio de gases dentro de los pulmones. Las características esenciales de la irrigación sanguínea pulmonar se describen en la página 684.

El aire que pasa a través de las vías aéreas tiene que ser acondicionado antes de que alcance las unidades respiratorias terminales. El ***acondicionamiento*** ocurre en la porción conductora del aparato respiratorio y comprende el ***calentamiento***, la ***humectación*** y la ***eliminación de partículas***. Las secreciones mucosas y serosas desempeñan un papel muy importante en el proceso de acondicionamiento. Estas secreciones humedecen el aire y también atrapan las partículas que han conseguido eludir los gruesos pelos cortos especiales, llamados ***vibrisas***, que hay en las cavidades nasales. El moco, aumentado por estas secreciones serosas, también impide la deshidratación del epitelio subyacente por el aire en movimiento. Casi toda la superficie luminal de las vías de conducción está cubierta por moco que es producido en forma continua por las células caliciformes y las glándulas mucosecretantes de las paredes de estas vías. El moco y las demás secreciones son desplazados hacia la faringe por medio de los movimientos de barrido coordinados de los cilios y luego normalmente son deglutidos.

■ CAVIDADES NASALES

Las *cavidades nasales* son fosas o cámaras pares separadas por un tabique óseo y cartilaginoso. Cada cavidad está comunicada por delante con el exterior a través de las ***narinas*** (orificios del vestíbulo de la nariz)

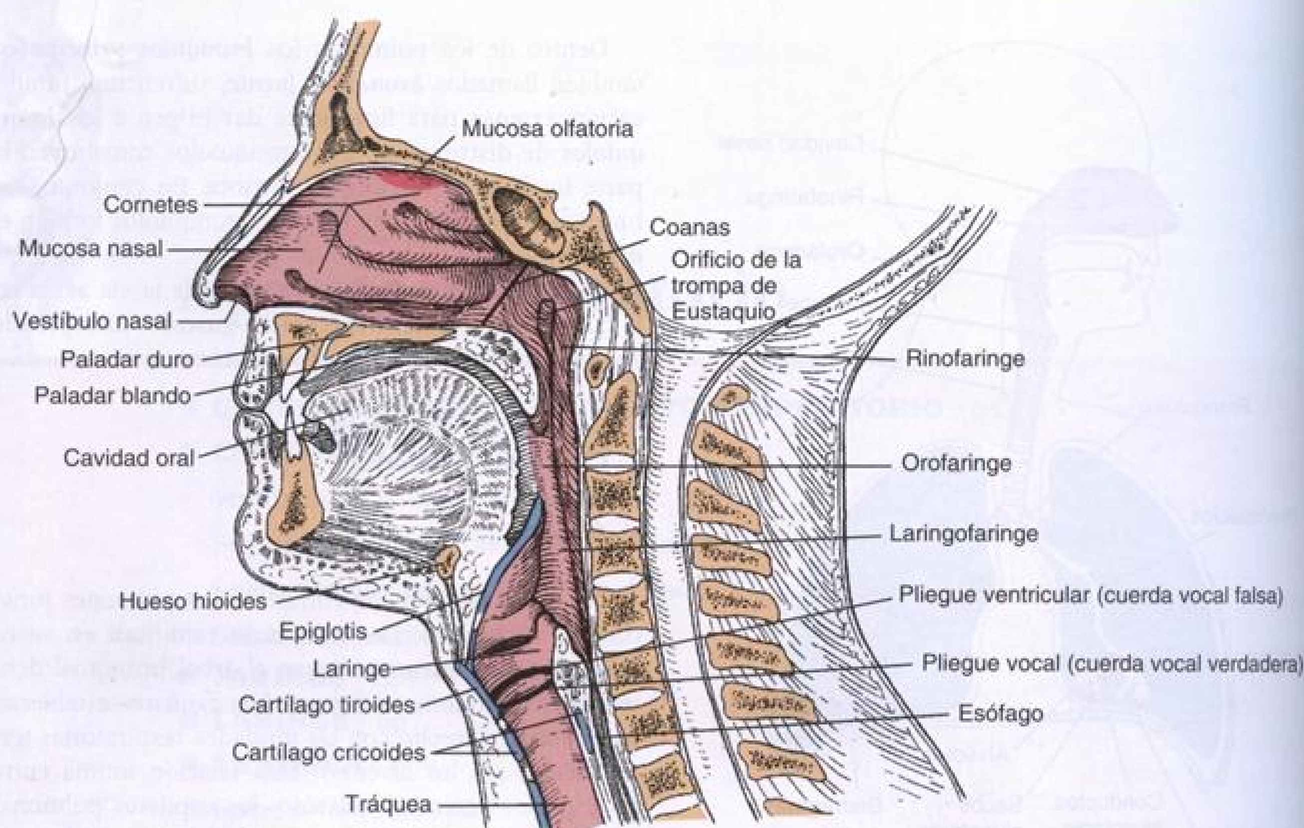


Fig. 19-2. Diagrama de la relación de la faringe con los aparatos respiratorio y digestivo. La faringe está dividida en tres partes: rinofaringe, orofaringe y laringofaringe. Está situada detrás de las cavidades nasales, de la cavidad oral y de la laringe y se extiende caudalmente hasta el comienzo del esófago. La faringe es compartida por los aparatos respiratorio y digestivo. Este corte sagital también hemisecciona los cartílagos grandes que forman el esqueleto de la laringe (es decir, la epiglotis y los cartílagos tiroides y cricoides). Obsérvense los pliegues ventricular y vocal en la región media de la laringe, más o menos a la altura del cartílago tiroides. Esta parte de la laringe tiene a su cargo la generación de sonidos por la vibración audible de los pliegues vocales (cuerdas vocales).

y por detrás con la rinofaringe a través de las *coanas* (*fig. 19.2*). Las cavidades nasales están divididas en tres regiones:

- *Vestíbulo.*
- *Segmento respiratorio.*
- *Segmento olfatorio.*

Vestíbulo de la cavidad nasal

El ***vestíbulo*** está comunicado por delante con el exterior. Posee un revestimiento de epitelio estratificado plano que es una continuación de la epidermis de la piel de la cara y contiene una cantidad variable de pelos rígidos (vibrisas) que atrapan partículas grandes antes de que sean transportadas por la corriente de aire al resto de la cavidad. También hay glándulas sebáceas y su secreción ayuda a atrapar el material particulado. Hacia atrás, donde termina el vestíbulo, el epitelio estratificado plano se adelgaza y sufre una transición hasta convertirse en el epitelio seudoestratificado cilíndrico que caracteriza el segmento respiratorio. En este sitio no hay glándulas sebáceas.

Segmento respiratorio de la cavidad nasal

El segmento respiratorio forma la mayor parte del volumen de las cavidades nasales. Está tapizado por un epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado y la lámina propia subyacente se adhiere al periostio del hueso contiguo.

La pared medial del segmento respiratorio de cada cavidad (***tabique nasal***) es lisa pero las paredes laterales son irregulares porque tienen repliegues con forma de crestas llamados ***cornetes***. Los cornetes nasales desempeñan una función doble: aumentan la extensión de la superficie de la mucosa respiratoria y causan turbulencia en el flujo aéreo para permitir un acondicionamiento más eficaz del aire inspirado.

El epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado del segmento respiratorio está compuesto por cinco tipos celulares:

- ***Células ciliadas***, que son células cilíndricas altas con cilios que se proyectan dentro del moco que cubre la superficie del epitelio.

- *Células caliciformes*, que sintetizan y secretan moco.
- *Células en cepillo*, una designación general para las células de las vías respiratorias que poseen microvellosidades romas cortas.
- *Células de gránulos pequeños*, que se parecen a las células basales pero tienen gránulos de secreción.
- *Células basales*, que son células madre de las que derivan los otros tipos celulares.

El epitelio del segmento respiratorio de la cavidad nasal es esencialmente el mismo que el que tapiza la mayor parte de la vía aérea que sigue a continuación. Como se prefiere estudiar e inspeccionar el epitelio traqueal en lugar del de la cavidad nasal, los tipos celulares que se acaban de mencionar se comentan en la sección sobre la tráquea (p. 669).

La mucosa del segmento respiratorio calienta, humedece y filtra el aire inspirado

La lámina propia del segmento respiratorio posee una red vascular extensa que contiene un juego complejo de asas capilares. La disposición de los vasos permite que el aire inhalado sea calentado por la sangre que fluye a través de la parte del asa más cercana a la superficie. Los capilares ubicados cerca de la superficie están dispuestos en hileras; la sangre fluye perpendicular al flujo de aire, de modo similar a como se encontraría en un sistema mecánico de intercambio de calor. Estos mismos vasos pueden dilatarse y trasudar líquido durante las reacciones alérgicas o las infecciones virales como la coriza (resfriado común). Entonces la lámina propia se distiende por acumulación de líquido y la membrana mucosa adquiere una tumefacción pronunciada con la consiguiente restricción en el paso del aire, lo que dificulta la respiración. La lámina propia también contiene glándulas mucosas, muchas con semilunas serosas. Sus secreciones suplementan las de las células caliciformes que hay en el epitelio seudoestratificado cilíndrico de revestimiento.

Al aumentar la extensión de la superficie de la mucosa los cornetes nasales aumentan la eficacia con que se calienta el aire inspirado. Los cornetes también aumentan la eficacia de la filtración del aire inspirado a través del proceso de ***precipitación turbulenta***. La corriente de aire es dividida en remolinos por los cornetes. Las partículas suspendidas en la corriente de aire son expulsadas del chorro y se adhieren a la pared cubierta de moco de la cavidad nasal. Las partículas atrapadas en esta capa de moco son transportadas hacia la faringe por medio de los movimientos de barrido coordinados de los cilios y luego se degluten.

Segmento olfatorio de la cavidad nasal

El *segmento olfatorio* está situado en parte del techo de cada cavidad nasal y, en una extensión variable, en las paredes lateral y medial contiguas. Está tapizado por una ***mucosa olfatoria*** especializada. En el tejido vivo esta mucosa se distingue por su color pardo amarillento leve causado por pigmento en el ***epitelio olfatorio*** y las ***glándulas olfatorias*** asociadas. En los seres humanos la extensión total de la mucosa olfatoria es de sólo unos pocos centímetros cuadrados; en los animales con un sentido del olfato agudo se considera que la superficie cubierta por la mucosa olfatoria es mucho mayor.

La lámina propia de la mucosa olfatoria está en contigüidad directa con el periostio del hueso subyacente (lámina 65, fig. 1, p. 687). Este tejido conjuntivo contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios olfatorios amielínicos, nervios mielínicos y glándulas olfatorias.

El epitelio olfatorio, al igual que el epitelio del segmento respiratorio, también es seudoestratificado pero contiene tipos celulares muy diferentes. Además, carece de células caliciformes (*fig. 19.3* y lámina 65, fig. 2, p. 687). El epitelio olfatorio está compuesto por los siguientes tipos celulares:

- *Células olfatorias*, que son ***neuronas bipolares*** que ocupan todo el espesor del epitelio.
- *Células de sostén*, también llamadas ***células sustentaculares***, que son células cilíndricas que proveen sostén mecánico y metabólico a las células olfatorias.
- *Células basales*, que son células madre desde las cuales se diferencian las nuevas células olfatorias y sustentaculares.
- *Células en cepillo*, que corresponden al mismo tipo celular que aparece en el epitelio de otras partes de la vía aérea.

Las células olfatorias son neuronas bipolares que poseen una prolongación apical con cilios

El polo apical (luminal) de cada ***célula olfatoria*** es una prolongación dendrítica que se proyecta por arriba de la superficie epitelial en la forma de una estructura bulbosa llamada ***vesícula olfatoria***. Varios cilios (10 a 23) con cuerpos basales típicos surgen de la vesícula olfatoria y se extienden radialmente en un plano paralelo al de la superficie epitelial (véase fig. 19.3). Los cilios suelen medir hasta 200 μm de longitud y pueden superponerse con los cilios de las células olfatorias contiguas. Se considera que estos cilios son inmóviles pero algunas investigaciones indican que tendrían una movilidad limitada. La membrana plasmática de los cilios posee ***proteínas fijadoras de sustancias odoríferas*** que actúan como receptoras olfatorias. Las moléculas odoríferas que llegan se solubilizan en el moco local e interaccionan con las receptoras olfatorias para generar un potencial de acción. El polo basal de la célula da origen a una prolongación axónica que abandona el compartimiento epitelial para introducirse en el tejido conjuntivo, donde se reúne con los axones de otras células olfa-

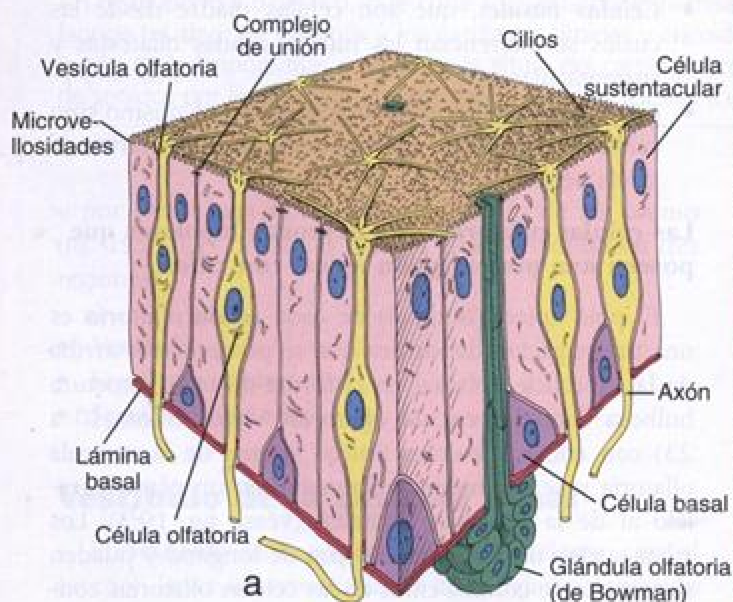
torias para formar el ***nervio olfatorio*** (***par craneano I***). Los estudios radioautográficos han demostrado que las células olfatorias viven alrededor de 1 mes. Si sufren lesiones, se reemplazan con rapidez. Las células olfatorias (y algunas neuronas de la división entérica del sistema nervioso autónomo) parecen ser las únicas neuronas que se reemplazan con facilidad durante la vida posnatal.

Las células sustentaculares proveen sostén mecánico y metabólico a las células olfatorias

Las ***células de sostén*** son las células más abundantes del epitelio olfatorio. Los núcleos de estas células cilíndricas altas, también conocidas como ***células sustentaculares***, ocupan una posición más apical en el epitelio que los núcleos de los otros tipos celulares, lo cual contribuye a su identificación en la microscopia óptica (véanse fig. 19.3 y lámina 65, fig. 2, p. 687). Estas células poseen microvellosidades abundantes en su superficie apical y muchas mitocondrias. En el citoplasma hay una gran cantidad de cisternas del retículo endoplasmático liso (REL) y, en un grado más limitado, retículo endoplasmático rugoso (RER). También contienen gránulos de lipofuscina. Entre estas células y las células olfatorias hay uniones adherentes pero faltan los nexos (uniones de hendidura) y las zonulae occludentes. Las células sustentaculares funcionan de una manera comparable con la de las células gliales porque proveen sostén mecánico y metabólico a las células olfatorias.

Las células en cepillo son células cilíndricas especializadas en la transducción de la percepción general

El epitelio olfatorio también posee células que están



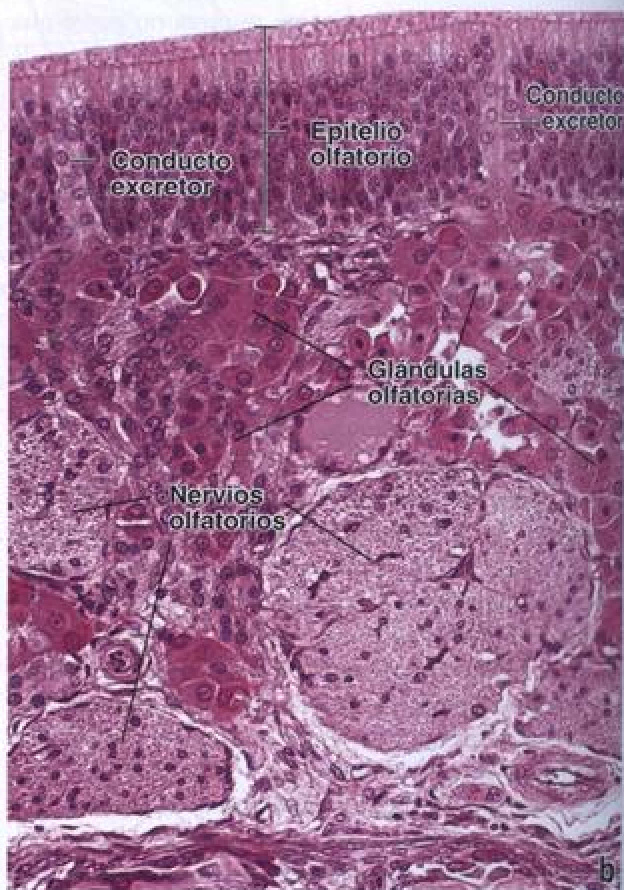


Fig. 19-3. Mucosa olfatoria de la cavidad nasal. a. En este diagrama se ilustran los tres tipos celulares principales del epitelio olfatorio: la célula olfatoria, la célula de sostén (sustentacular) y la célula basal. La célula olfatoria es la célula receptora; posee una expansión apical, la vesícula olfatoria, desde la cual se extienden cilios largos inmóviles. Desde su superficie basal emite un axón hacia el tejido conjuntivo que se reúne con los axones de otras células olfatorias para formar un nervio olfatorio. Las células basales son pequeñas y cúbicas y están restringidas en la parte basal del epitelio. En cambio, las células de sostén son cilíndricas y se extienden por todo el espesor del epitelio; sus núcleos están ubicados en la región apical de las células. Obsérvense la glándula olfatoria (de Bowman) y su conducto excretor que se abre en la superficie de la mucosa. **b.** Microfotografía de la mucosa olfatoria. El epitelio olfatorio exhibe núcleos en la mayor parte de su espesor, pero los tipos celulares individuales a los que pertenecen no se pueden distinguir. El tejido conjuntivo subyacente está ocupado en gran parte por una abundante cantidad de glándulas olfatorias (de Bowman), nervios olfatorios y vasos sanguíneos. Obsérvese que los conductos excretores de las glándulas olfatorias se extienden desde el adenómero glandular hasta la superficie epitelial. 240 ×.

presentes en una cantidad mucho menor y se llaman *células en cepillo*. Como ya se mencionó, estas células también se encuentran en el epitelio de otras partes de la vía aérea de conducción. Con el microscopio electrónico las células en cepillo exhiben grandes microvellosidades romas en su superficie apical, una característica que les da su nombre. La superficie basal de la célula en cepillo establece contacto sináptico con fibras nerviosas que perforan la lámina basal. Las fibras nerviosas son ramificaciones terminales del *nervio trigémino* (*par craneano V*) que funcionan en la sensibilidad general y no en la olfacción. Las células en cepillo parecen participar en la transducción de los estímulos sensitivos generales de la mucosa.

Las células basales son las progenitoras de los otros tipos celulares maduros

Las *células basales* son células redondeadas pequeñas que están situadas cerca de la lámina basal. Sus núcleos con frecuencia están invaginados y se hallan ubicados a menor altura que los núcleos de las células olfatorias. El citoplasma contiene pocos orgánulos, una característica concordante con su función de célula de reserva o célula madre. Una característica acorde con su diferenciación en células de sostén es la aparición en algunas células basales de prolongaciones que envainan parcialmente la primera porción del axón de la célula olfatoria. Así mantienen una relación con la célula olfatoria incluso en su estado indiferenciado.

Las glándulas olfatorias representan una característica distintiva de la mucosa olfatoria

Las *glándulas olfatorias* (*glándulas de Bowman*), una característica distintiva de la mucosa, son glándulas tubuloalveolares serosas ramificadas que envían sus secreciones proteináceas hacia la superficie olfatoria a través de conductos (véanse fig. 19.3 y lámina 65, fig. 2, p. 687). Los gránulos de lipofuscina prevalecen en las células glandulares y, en combinación con los gránulos de lipofuscina de las células sustentaculares del epitelio olfatorio, le imparten una coloración natural pardo amarillenta a la mucosa. De los adenómeros glandulares parten conductos excretores cortos formados por células cúbicas que atraviesan la lámina basal hacia el epitelio olfatorio para seguir hasta la superficie epitelial, donde vierten su secreción.

La secreción serosa de las glándulas olfatorias actúa como trampa y solvente para las sustancias odoríferas. El flujo constante desde las glándulas libra a la mucosa de los restos de las sustancias odoríferas detectadas de modo que los olores nuevos se puedan percibir continuamente conforme aparecen.

Las características diagnósticas de la región olfatoria de la mucosa nasal en un preparado histológico son los nervios olfatorios en combinación con las glándulas olfatorias en la lámina propia. Los nervios son particularmente conspicuos a causa del diámetro relativamente grande de las fibras amielínicas individuales que contienen (véase fig. 19.3).

Senos paranasales

Los senos paranasales son espacios llenos de aire en los huesos de las paredes de la cavidad nasal

Los *senos paranasales* son extensiones del segmento respiratorio de la cavidad nasal y están tapizados por epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado. Reciben su nombre de acuerdo con el hueso en el que están situados y por eso se conocen como senos (o celdillas) etmoidales, seno frontal, seno esfenoidal y senos maxilares. Están comunicados con la cavidad nasal a través de orificios estrechos en la mucosa respiratoria. La superficie mucosa de los senos es delgada y el epitelio contiene muchas células caliciformes. El moco producido en ellos es barrido hacia las cavidades nasales por movimientos ciliares coordinados. Con frecuencia los senos están sujetos al desarrollo de inflamación aguda por la infección viral de las vías aéreas superiores. Las infecciones graves pueden requerir drenaje físico.

■ FARINGE

La faringe comunica las cavidades nasal y oral con la laringe y el esófago. Permite el paso del aire y de los alimentos y actúa como cámara de resonancia para la fonación. Está situada por detrás de las cavidades nasal y oral y de la laringe y en consecuencia se divide en tres regiones: *rinofaringe*, *orofaringe* y *laringofaringe*, respectivamente (véase fig. 19.2).

Las partes de la mucosa faríngea expuestas a los efectos abrasivos de los alimentos están tapizadas por un epitelio estratificado plano no queratinizado, mientras que las no expuestas a abrasión tienen un epitelio seudoestratificado ciliado con células caliciformes. La lámina propia consiste en un tejido conjuntivo fibroelástico. Por fuera de este tejido con muchas fibras elásticas se halla el músculo estriado de los constrictores de la faringe y todavía más afuera, el tejido conjuntivo de la adventicia. Cerca de la unión con el esófago la faringe posee glándulas mucosas.

Las *trompas auditivas* (*de Eustaquio*) comunican la rinofaringe con ambos oídos medios. En la pared de la rinofaringe hay tejido linfático difuso y nódulos linfáticos. La concentración de nódulos linfáticos en el límite entre las paredes superior y posterior de la rinofaringe recibe el nombre de *amígdala faríngea*.

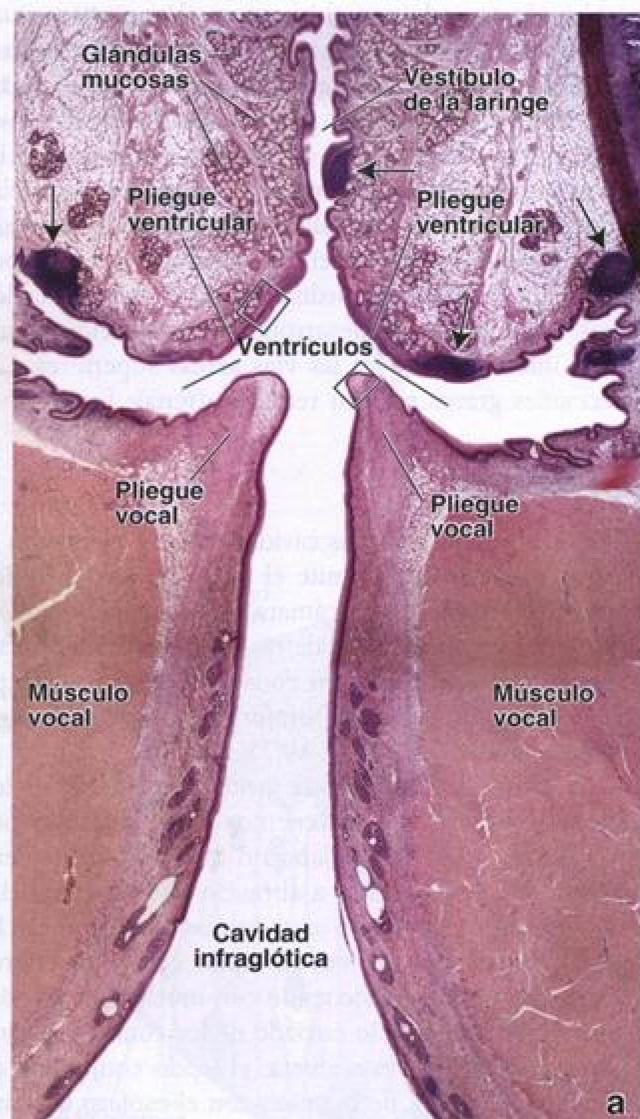
■ LARINGE

La parte de la vía aérea que está entre la orofaringe y la tráquea es el órgano llamado *laringe* (véase fig. 19.2). Este segmento tubular complejo del aparato respiratorio

está formado por placas irregulares de cartílago hialino y elástico (la epiglotis y las apófisis vocales de los cartílagos aritenoides). Además de servir como conducto para el paso del aire la laringe es el órgano de la *fonación*.

Los pliegues vocales controlan el flujo de aire a través de la laringe y vibran para producir sonido

Los ***pliegues vocales***, también conocidos como ***cuerdas vocales verdaderas***, son dos repliegues de la mucosa que se proyectan dentro de la luz de la laringe (fig. 19.4 y lámina 66, fig. 1, p. 689). Tienen una orientación anteroposterior y definen los límites laterales del orificio glótico (***rima glottidis***). Dentro de cada pliegue vocal hay un ligamento de sostén y músculo esquelético (***músculo vocal***). Varios ligamentos y los ***músculos intrínsecos de la laringe*** unen las placas cartilaginosas contiguas y generan la tensión en los pliegues vocales



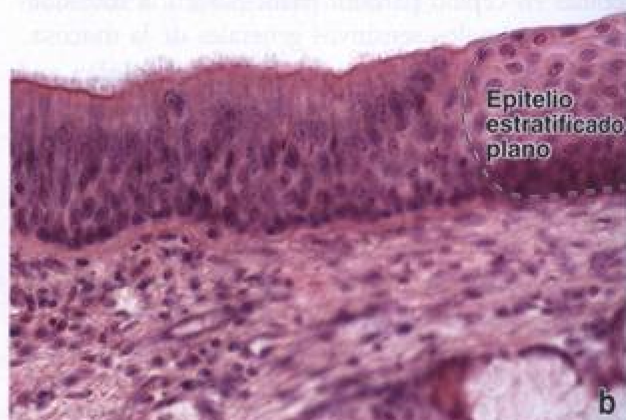




Fig. 19-4. Microfotografía de un corte frontal de la laringe. a. Esta microfotografía muestra tres partes de la laringe: el vestíbulo por arriba de los pliegues ventriculares, los ventrículos entre los pliegues ventriculares y por arriba de los pliegues vocales y la cavidad infraglótica que se extiende desde los pliegues vocales hasta el cartílago cricoides. Obsérvese que las glándulas mucosas son prominentes en los pliegues ventriculares y que estos tienen un revestimiento de epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado típico. El pliegue vocal está compuesto por un epitelio estratificado plano, un ligamento vocal (ligamento tiroaritenoideo) y el músculo vocal subyacente. En la mucosa de la laringe también hay nódulos linfáticos abundantes (*flechas*). 10 ×. **b.** Gran aumento de la región del pliegue ventricular indicada por el *rectángulo superior* en **a** que a la izquierda permite ver el epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado que tapiza la mayor parte de la mucosa laríngea. Muchos adultos no fumadores y prácticamente todos los fumadores tienen placas de epitelio estratificado plano como se ve a la derecha de la microfotografía. 240 ×. **c.** El aumento mayor de la región del pliegue vocal indicada por el *rectángulo inferior* en **a** permite ver el epitelio estratificado plano normal en este sitio. Justo debajo del epitelio está el tejido conjuntivo conocido como espacio de Reinke. Este sitio de importancia clínica carece de vasos linfáticos y está poco vascularizado. En la parte inferior de la microfotografía se ve el ligamento vocal, delimitado por la *línea de puntos*. 240 ×.

para la apertura y el cierre de la glotis. Los ***músculos extrínsecos de la laringe*** tienen inserciones en la laringe y en estructuras extralaríngeas. Estos músculos mueven la laringe durante la ***deglución***.

El aire expulsado a través de la glotis puede hacer que los pliegues vocales vibren. Las vibraciones cambian cuando se modifican la tensión aplicada a los pliegues vocales y el diámetro del orificio glótico. Esta modificación de las vibraciones hace que se produzcan sonidos de diferentes ***tonos***.

Los pliegues ventriculares ubicados por arriba de los pliegues vocales son las "cuerdas vocales falsas"

Por arriba de los pliegues vocales hay un receso alargado que recibe el nombre de ***ventrículo*** y justo arriba del ventrículo hay otro par de repliegues de la mucosa llamados ***pliegues ventriculares*** o ***cuerdas vocales falsas*** (véanse *fig. 19.5* y lámina 66, fig. 1, p. 689). Estos pliegues no tienen tejido muscular intrínseco como las cuerdas vocales verdaderas y, por lo tanto, no modulan la fonación. Sin embargo, los pliegues ventriculares y el ventrículo laríngeo son importantes para crear ***resonancia***.

La laringe tiene un revestimiento de epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado y epitelio estratificado plano

La superficie luminal de las cuerdas vocales verdaderas está cubierta por un epitelio estratificado plano, como lo está la mayor parte de la epiglotis (lámina 66, fig. 2, p. 689). El epitelio sirve para proteger la mucosa de la abrasión causada por la corriente de aire en movimiento rápido. El resto de la mucosa de la laringe está revestida por el epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado que caracteriza a la vía respiratoria (véanse fig. 19.4 y lámina 66, fig. 3, p. 689). El tejido conjuntivo laríngeo contiene glándulas mucoserosas mixtas que secretan a través de conductos hacia la superficie mucosa de la laringe.

TRÁQUEA

La ***tráquea***, un tubo corto y flexible (mide unos 2,5 cm de diámetro y más o menos 10 cm de longitud) que permite el paso del aire y cuya pared contribuye al acondicionamiento del aire inspirado, se extiende desde la faringe hasta la mitad del tórax, donde se divide en dos ***bronquios principales*** (***primarios***). La luz de la tráquea se mantiene abierta a causa de la disposición de sus anillos cartilaginosos incompletos.

La pared traqueal está compuesta por cuatro capas bien definidas:

- ***Mucosa***, compuesta por un epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado y una lámina propia con fibras elásticas abundantes.
- ***Submucosa***, compuesta por un tejido conjuntivo apenas más denso que el de la lámina propia.
- ***Capa cartilaginosa***, compuesta por cartílagos hialinos con forma de C.
- ***Adventicia***, compuesta por un tejido conjuntivo que adhiere la tráquea a las estructuras contiguas.

Una característica singular de la tráquea es la presencia de una serie de cartílagos hialinos con forma de C apilados uno encima del otro para crear una estructura de sostén (*fig. 19.5*). Estos cartílagos, que podrían describirse como una armazón esquelética, impiden el colapso de la luz traqueal, en particular durante la espiración. Tejido fibroelástico y músculo liso (el ***músculo traqueal***) cierran la brecha entre los extremos libres de los cartílagos con forma de C en la cara posterior de la tráquea contigua al esófago.

Epitelio traqueal

El epitelio traqueal es similar al epitelio seudoestratificado de otras partes de la vía aérea de conducción

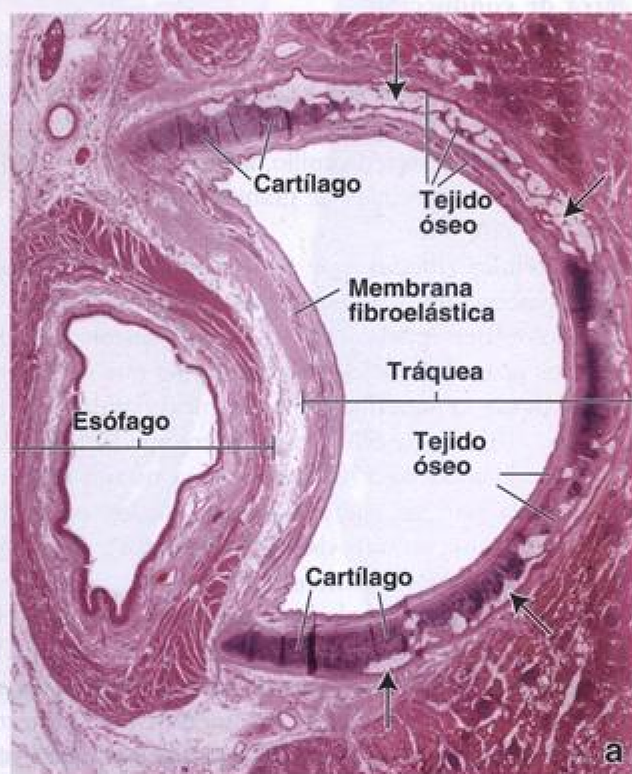
Los tipos celulares principales del epitelio traqueal son las células cilíndricas ciliadas, las células mucosas (caliciformes) y las células basales (*figs. 19.6* y *19.7*). También hay células en cepillo, aunque en una cantidad escasa, así como células de gránulos pequeños.

- Las ***células ciliadas***, que son el tipo celular traqueal más abundante, se extienden a través de todo el espesor del epitelio. En los cortes histológicos los cilios aparecen como "pelitos" cortos que se proyectan desde la superficie celular apical (lámina 67, fig. 3, p. 691). Cada célula tiene aproximadamente 250 cilios. Justo debajo se ve una línea oscura que está formada por los cuerpos basales de los cilios dispuestos uno al lado del otro (*fig. 19.8*). Los cilios proveen un movimiento de barrido coordinado de la cubierta mucosa desde las partes más distales de las vías aéreas hacia la faringe. En efecto, las células ciliadas actúan en la forma de una "***barredora mucociliar***" que sirve como un mecanismo protector importante para la eliminación de las pequeñas partículas inhaladas de los pulmones.
- Las ***células mucosas*** tienen un aspecto similar al de las células caliciformes intestinales y por eso con frecuencia se designan con el mismo nombre. Están dispersas entre las células ciliadas y también se extienden a través de todo el espesor del epitelio (véase fig. 19.8). Después de que han acumulado gránulos de mucinógeno en su citoplasma se identifican con facilidad en la microscopia óptica. Aunque es típico que el mucinógeno haya desaparecido en los preparados teñidos con hematoxilina y

Recuadro 19.1 Correlación clínica: metaplasia

En la mucosa respiratoria humana el epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado puede cambiar y convertirse en epitelio estratificado plano. Esta transformación es normal en las porciones más expuestas y redondeadas de los cornetes nasales, en los pliegues vocales (cuerdas vocales verdaderas) y en algunas otras regiones. No obstante, el cambio de las características del epitelio de la vía aérea puede ocurrir en otros sitios cuando el patrón del flujo del aire se altera o cuando el aire es impulsado con fuerza, como en los tosedores crónicos. En la ***bronquitis crónica*** y en las ***bronquiectasias*** es típico que el epitelio normal de las vías respiratorias en ciertas regiones se transforme en un epitelio estratificado plano. El epitelio modificado es más resistente al estrés físico y a las agresiones pero es menos eficaz desde el punto de vista funcional. En los fumadores ocurre un cambio epitelial semejante. En un primer momento los cilios de las células ciliadas pierden su patrón de batido sincrónico a causa de los elementos nocivos presentes en el humo del cigarrillo y por lo tanto se altera la eliminación del moco. Para compensar el fonador comienza a toser con el fin de facilitar la expulsión del moco acumulado en la vía aérea, en particular en la tráquea. Con el paso del tiempo la cantidad de células ciliadas disminuye a causa de la tos crónica. Esta reducción de la cantidad de células ciliadas altera aun más el epitelio normal y conduce a su reemplazo por un epitelio estratificado plano en los sitios afectados de la vía aérea.

Las alteraciones epiteliales de esta clase reciben el nombre de ***metaplasia***, que es un cambio reversible de un tipo de célula madura bien diferenciada a un tipo diferente de célula madura. Una célula madura dada no cambia a otro tipo de célula madura sino que la proliferación de las células basales da origen al nuevo tipo celular diferenciado. Se considera que estos cambios están controlados y son adaptativos.



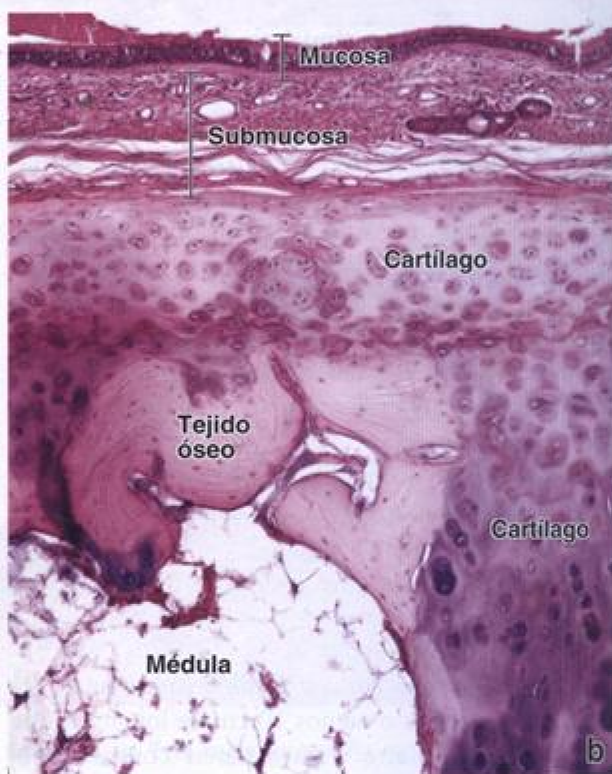


Fig. 19-5. Microfotografía de un corte transversal de la tráquea y el esófago. a. Esta muestra obtenida de un anciano permite ver la relación entre la tráquea y el esófago en la base del cuello. Los anillos cartilaginosos traqueales, que mantienen permeable la tráquea, tienen forma de C. La brecha en el cartílago donde la tráquea es contigua a la pared del esófago está cerrada por una membrana fibroelástica que contiene el músculo traqueal y glándulas seromucosas abundantes. En esta muestra el anillo traqueal se ha transformado parcialmente en tejido óseo, un proceso que ocurre en la vejez. El material basófilo es cartílago, mientras que el tejido óseo aparece eosinófilo. Las regiones muy pálidas (*flechas*) corresponden a espacios medulares. 3,25 ×. **b.** En esta microfotografía con más aumento se ve una región del anillo traqueal que se ha transformado parcialmente en hueso. En la parte superior de la imagen se ven la mucosa y la submucosa de la tráquea. Por debajo hay una parte del anillo traqueal. En esta región particular, una porción sustancial del cartílago ha sido reemplazada por tejido óseo y médula ósea. En el tejido óseo aparecen laminillas típicas y osteocitos. En cambio, en el tejido cartilaginoso se ven nidos (grupos) de condrocitos. 100 ×.



Fig. 19-6. Microfotografía electrónica de una tráquea humana. En esta microfotografía electrónica se ven los tres tipos celulares principales del epitelio de la tráquea: células epiteliales ciliadas que se extienden hasta la superficie luminal (donde tienen los cilios), células caliciformes con gránulos de mucinógeno y células basales (que están confinadas en la porción basal del estrato epitelial cerca del tejido conjuntivo). 1 800 ×. (Gentileza del Dr. Johannes A. G. Rhodin.)

eosina (H-E), la identidad de la célula se torna obvia por la región clara del citoplasma y la falta de cilios en la superficie apical. A diferencia de lo que ocurre con las células ciliadas, la cantidad de células mucosas aumenta en la irritación crónica de las vías aéreas.

- Las *células en cepillo* poseen las mismas características generales que las descritas para el epitelio respiratorio de la cavidad nasal (*fig. 19.9a*). Son células cilíndricas con microvellosidades romas en la superficie apical. La superficie basal establece contacto sináptico con una terminación nerviosa aferente (sinapsis epiteliodendrítica), por lo que se considera que las células en cepillo son células receptoras.
- Las ***células de gránulos pequeños*** son los equivalentes respiratorios de la clase general de células enteroendocrinas del intestino y sus derivados (*fig. 19.9b*). Su presencia se explica por el desarrollo de las vías respiratorias y los pulmones a partir de una evaginación del intestino anterior primitivo. Las células de gránulos pequeños suelen aparecer individualmente en la tráquea y están dispersas en muy poca cantidad entre los otros tipos celulares.

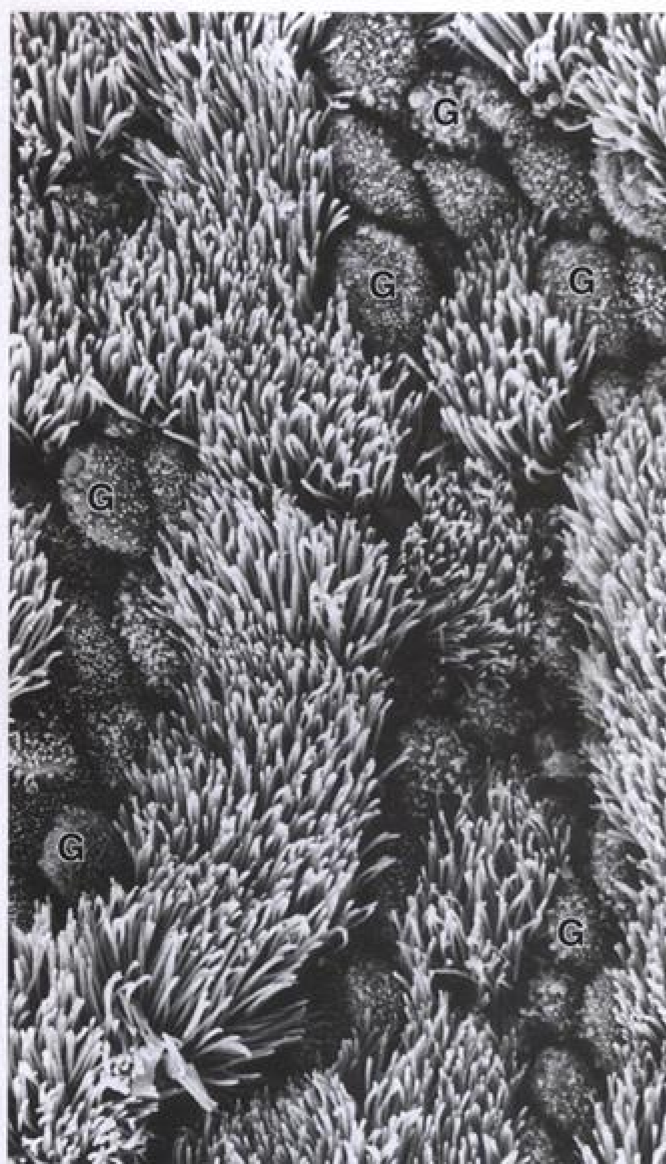


Fig. 19-7. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie luminal de un bronquio. Las células no ciliadas son las células caliciformes (*G*). Su superficie se caracteriza por tener pequeñas microvellosidades romas que le imparten a la célula un aspecto punteado con este aumento escaso. En el resto de la microfotografía aparecen los cilios de las células ciliadas abundantes. Obsérvese su disposición "sincrónica" (es decir, que todos están inclinados de manera uniforme hacia el mismo lado) en esta imagen en la que aparecen tal como estaban cuando fueron fijados en un momento específico durante su movimiento en onda. 1 200 ×.

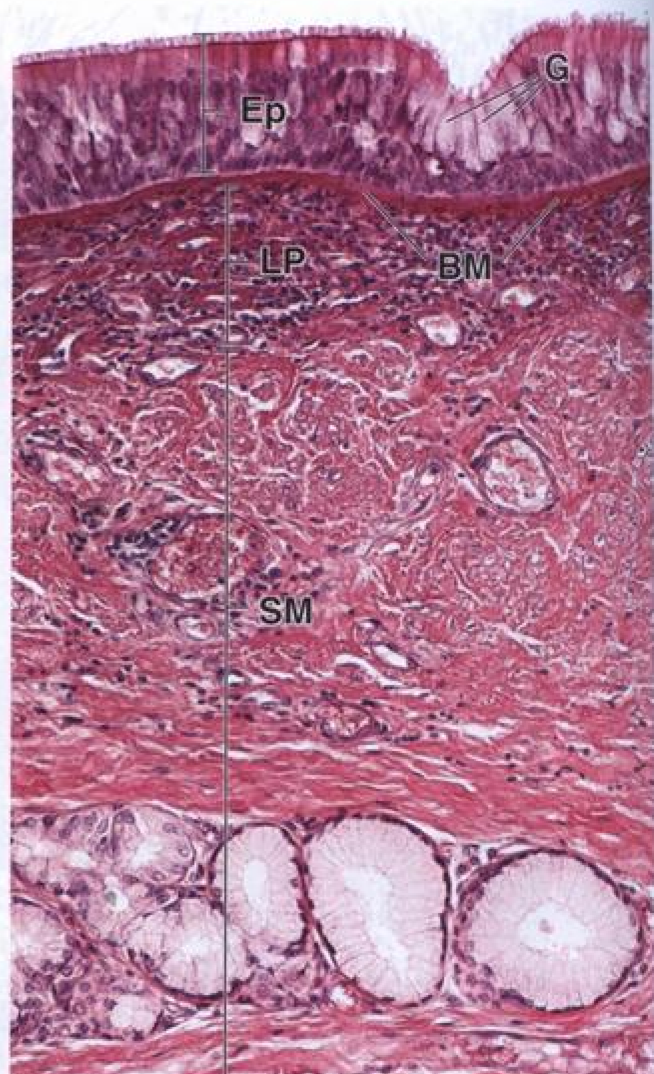


Fig. 19-8. Microfotografía del epitelio traqueal. En el epitelio traqueal (*Ep*) hay tres tipos celulares principales: células cilíndricas ciliadas, células caliciformes (*G*) mucosecretantes dispersas entre las células ciliadas y células basales que están situadas cerca de la membrana basal (*BM*). Las células cilíndricas ciliadas se extienden desde la membrana basal hasta la superficie. En su superficie libre (apical) tienen cilios abundantes que en conjunto parecen las cerdas de un cepillo. En la base de los cilios se ve una línea eosinófila densa. Esta línea es el producto de la acumulación lineal de las estructuras denominadas cuerpos basales, que están en el extremo proximal de cada cilio. Aunque en los preparados teñidos con H-E no es habitual que se vean las membranas basales, una estructura que se identifica como tal se ve con regularidad debajo del epitelio de la tráquea humana. La lámina propia subyacente (*LP*) consiste en tejido conjuntivo laxo. La submucosa (*SM*), que está más abajo, contiene tejido conjuntivo denso no modelado con vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y abundantes glándulas traqueales mucosecretoras. 400 ×.

Con el microscopio óptico son difíciles de distinguir de las células basales, salvo que se usen técnicas especiales como la impregnación argéntica, en la que la plata reacciona con los gránulos. El núcleo está situado cerca de la membrana basal y el citoplasma es un poco más extenso que el de las células basales, que son más pequeñas. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) a veces se ve una prolongación citoplasmática con su extremo adelgazado, que se extiende hacia la luz. Además, también con el MET, se comprueba que en el cito-

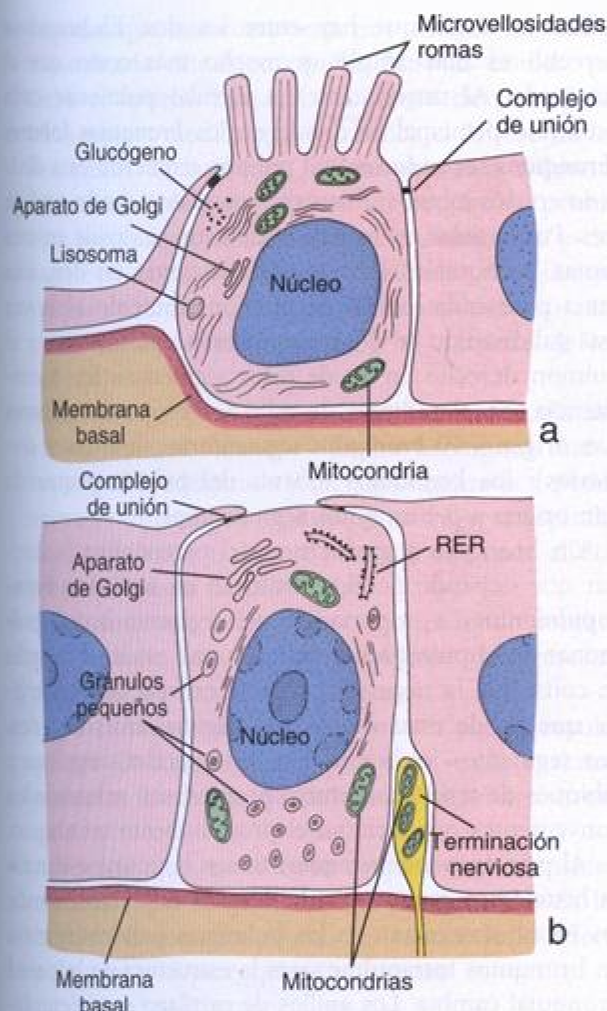


Fig. 19-9. Diagrama de una célula en cepillo y de una célula de gránulos pequeños. a. La célula en cepillo, como se ilustra aquí, está interpuesta entre las células de tipo I y de tipo II de un alvéolo pulmonar. Las microvellosidades romas constituyen una característica distintiva de la célula en cepillo. En el citoplasma es típico hallar un aparato de Golgi, lisosomas, mitocondrias e inclusiones de glucógeno. **b.** Esta célula de gránulos pequeños está situada entre dos células de Clara, como ocurre en los bronquíolos terminales o respiratorios. La célula contiene vesículas de secreción pequeñas, la mayor parte de las cuales están en la región celular basal. Además de las vesículas, los orgánulos más conspicuos de la célula son el retículo endoplasmático rugoso (*RER*), el aparato de Golgi y las mitocondrias. Junto a la célula dentro del epitelio hay una terminación nerviosa.

plasma hay muchos gránulos de centro denso limitados por membrana. En un tipo de célula de gránulos pequeños la secreción es una catecolamina. Un segundo tipo celular produce hormonas polipeptídicas como serotonina, calcitonina y péptido liberador de gastrina (bombesina). Algunas células de gránulos pequeños parecen estar inervadas. La función de estas células no se conoce bien. Algunas se reúnen en grupos que se asocian con fibras nerviosas para formar corpúsculos neuroepiteliales que, según se cree, participan en los reflejos que regulan el calibre de la vía aérea o de los vasos sanguíneos.

- Las *células basales* sirven como una población celular de reserva que mantiene el reemplazo de las células individuales en el epitelio. Las células basales tienden a ser prominentes porque sus núcleos forman una hilera muy cerca de la lámina basal. Aunque en este mismo nivel general dentro del epitelio hay núcleos de otras células, son relativamente escasos. Por lo tanto, la mayoría de los núcleos cercanos a la membrana basal pertenecen a células basales.

Membrana basal y lámina propia

El epitelio traqueal se caracteriza por una "membrana basal" gruesa

Situada debajo del epitelio traqueal hay una capa bien definida que de manera característica recibe el nombre de "membrana basal" (véase fig. 19.8). Suele aparecer como un estrato poco teñido, vítreo u homogéneo, de entre 25 y 40 μm de espesor. La microscopia electrónica revela que consiste en fibras colágenas muy juntas ubicadas justo debajo de la lámina basal epitelial. Desde el punto de vista estructural puede considerarse como una lámina reticular muy gruesa y, como tal, forma parte de la lámina propia. En los fumadores, en particular en los que padecen tos crónica, esta capa puede ser considerablemente más gruesa, lo que representa una respuesta a la irritación de la mucosa.

La lámina propia, con exclusión de la parte que corresponde a la denominada membrana basal, está compuesta por un tejido conjuntivo laxo típico. Es muy celular y contiene linfocitos abundantes, muchos de los cuales infiltran el epitelio. Los otros tipos celulares que se ven en esta capa son plasmocitos, mastocitos, eosinófilos y fibroblastos. En la lámina propia y en la submucosa de la pared traqueal siempre hay tejido linfático en las formas difusa y nodular. También lo hay en otras partes del aparato respiratorio que intervienen principalmente en la conducción del aire. Este tejido linfático corresponde al denominado *tejido linfático asociado con los bronquios* (*BALT*), que es un equivalente del GALT del tubo digestivo.

El límite entre la mucosa y la submucosa está definido por una membrana elástica

Dispersas entre las fibras colágenas hay una gran cantidad de fibras elásticas. Donde termina la lámina propia el material elástico es más abundante y en las muestras teñidas para detectar estas fibras se ve como

una banda bien definida. Esta banda o ***membrana elástica*** señala el límite entre la lámina propia y la submucosa. Sin embargo, en los preparados teñidos con H-E este límite no es obvio.

La submucosa es diferente de la de la mayoría de los demás órganos, en los que este tejido conjuntivo típicamente es denso. En la tráquea el tejido conjuntivo de la submucosa es relativamente laxo y su aspecto es similar al de la lámina propia, lo que dificulta la determinación del sitio donde comienza. Es característico que desde la lámina propia se extiendan tejido linfático difuso y nódulos linfáticos dentro de esta capa. La submucosa contiene los vasos sanguíneos de distribución y los vasos linfáticos mayores de la pared traqueal.

En la submucosa también hay glándulas compuestas por ácinos mucosecretores con semilunas serosas. Sus conductos excretores están formados por un epitelio simple cúbico y se extienden a través de la lámina propia para llevar el producto de su secreción, en su mayor parte glucoproteínas, hacia la superficie epitelial. Las glándulas son especialmente abundantes en el espacio sin cartílago que hay en la pared posterior de la tráquea. Algunas penetran en la capa muscular en este sitio y, en consecuencia, también ocupan la adventicia. La capa submucosa termina cuando sus fibras de tejido conjuntivo se mezclan con el pericondrio de la capa cartilaginosa.

Los cartílagos traqueales y el músculo traqueal separan la submucosa de la adventicia

Los cartílagos traqueales, que son alrededor de 16 a 20 en los seres humanos, constituyen la siguiente capa de la pared de la tráquea. Como ya se mencionó, los cartílagos tienen forma de C. A veces se anastomosan con los cartílagos vecinos, pero su distribución provee flexibilidad al tubo traqueal y también mantiene la permeabilidad de la luz. Con el paso de los años el cartílago hialino puede ser reemplazado parcialmente por tejido óseo (véase fig. 19.5), lo que determina que pierda gran parte de su flexibilidad.

La ***adventicia***, que es la capa más externa, está ubicada por fuera de los anillos traqueales y del músculo traqueal. Fija la tráquea a las estructuras contiguas en el cuello y el mediastino y contiene los vasos sanguíneos y los nervios más grandes que irrigan e inervan la pared traqueal, así como los vasos linfáticos mayores que la drenan.

BRONQUIOS

La tráquea se divide en dos ramas que forman los ***bronquios principales*** (***primarios***). Desde el punto de vista anatómico estas dos divisiones con frecuencia se designan simplemente ***bronquios fuente derecho e izquierdo***, terminología que es más útil a causa de la diferencia física que hay entre los dos. El bronquio derecho es más amplio y mucho más corto que el izquierdo. Al introducirse en el hilio pulmonar cada bronquio principal se divide en los ***bronquios lobares*** (***bronquios secundarios***). El pulmón izquierdo está dividido en dos lóbulos, mientras que el derecho lo está en tres. Por lo tanto, el bronquio derecho se divide en tres ramas bronquiales lobares y el izquierdo en dos, una rama para cada lóbulo. El pulmón izquierdo a su vez está subdividido en 8 ***segmentos broncopulmonares*** y el pulmón derecho en 10 de estos segmentos. En consecuencia, en el pulmón derecho los bronquios lobares dan origen a 10 ***bronquios segmentarios*** (***bronquios terciarios***); los bronquios lobares del pulmón izquierdo dan origen a 8 bronquios segmentarios.

Un bronquio segmentario y el parénquima pulmonar que depende de él constituyen un ***segmento broncopulmonar***. La importancia del segmento broncopulmonar en el pulmón humano se torna evidente cuando se considera la necesidad de una extirpación quirúrgica, que puede estar indicada en algunas enfermedades. Los segmentos, cada uno con su irrigación sanguínea y tabiques de tejido conjuntivo propios, son subunidades convenientes que facilitan el procedimiento quirúrgico.

Al principio los bronquios tienen la misma estructura histológica general que la tráquea. En el sitio donde los bronquios entran en los pulmones para convertirse en bronquios intrapulmonares la estructura de la pared bronquial cambia. Los anillos de cartílago son reemplazados por placas cartilaginosas de forma irregular. Las placas se distribuyen con una organización lineal alrededor de toda la circunferencia de la pared que en los cortes transversales les imparte a los bronquios una forma circular, a diferencia de la forma ovoide con el polo posterior aplanado que exhibe la tráquea. Conforme los bronquios disminuyen de tamaño a causa de su ramificación, las placas de cartílago se tornan más pequeñas y menos abundantes. Estas placas por fin desaparecen en el sitio donde la vía aérea alcanza un diámetro de alrededor de 1 mm y a partir de allí el bronquio empieza a llamarse ***bronquíolo***.

Los bronquios pueden identificarse por sus placas de cartílago y una capa circular de músculo liso

La segunda modificación que ocurre en la pared del bronquio intrapulmonar es la adición de músculo liso para formar una capa circunferencial completa. El músculo liso se convierte en una capa cada vez más obvia conforme disminuye la cantidad de cartílago. Al principio el músculo liso se organiza en haces entrelazados que forman una capa continua. En los bronquios más pequeños la capa muscular lisa puede aparecer discontinua.

Dado que el músculo liso forma un estrato separado (una verdadera capa muscular), puede considerarse que la pared del bronquio tiene cinco capas:

• *Mucosa*, que está compuesta por un epitelio seudoestratificado cilíndrico con las mismas células que tiene el epitelio traqueal. La altura de las células disminuye a medida que se reduce el calibre de los bronquios. En muestras teñidas con H-E la "membrana basal" es conspicua en los bronquios primarios pero su espesor disminuye rápidamente y desaparece como estructura definida. La lámina propia es semejante a la de la tráquea pero su cantidad disminuye en proporción al diámetro de los bronquios.
• *Muscular*, que es una capa continua de músculo liso en los bronquios mayores. En los bronquios menores está más adelgazada y menos organizada y puede aparecer discontinua a causa de su trayecto espiralado. La contracción de este músculo mantiene el diámetro adecuado de la vía aérea.
• *Submucosa*, que permanece como un tejido conjuntivo bastante laxo. En los bronquios mayores hay glándulas, así como tejido adiposo.
• *Capa cartilaginosa*, que consiste en placas cartilaginosas discontinuas que se tornan cada vez más pequeñas conforme se reduce el diámetro bronquial.
• *Adventicia*, que es un tejido conjuntivo de densidad moderada que se continúa con el conjuntivo de las estructuras contiguas, como las ramas de la arteria pulmonar y el parénquima pulmonar.

■ BRONQUÍOLOS

Los segmentos broncopulmonares se subdividen a su vez en ***lobulillos pulmonares***; a cada lobulillo le llega un ***bronquiolo***. Los delicados tabiques de tejido conjuntivo que separan parcialmente los lobulillos contiguos pueden verse en la superficie del pulmón como regiones poligonales apenas delineadas. Los ***ácinos pulmonares*** son unidades estructurales más pequeñas que forman los lobulillos. Cada ácino consiste en un ***bronquíolo terminal*** y los ***bronquíolos respiratorios*** y los ***alvéolos*** que reciben aire de él (véase *fig. 19.10*). Así, la unidad funcional más pequeña de la estructura pulmonar es la ***unidad bronquiolar respiratoria***, que consiste en un solo bronquíolo respiratorio y los alvéolos a los que envía aire.

Estructura bronquiolar

Los bronquíolos son vías aéreas de conducción que miden 1 mm de diámetro o menos. Los bronquíolos más grandes son ramas de los bronquios segmentarios. Estos conductos sufren ramificaciones consecutivas para dar origen a los ***bronquíolos terminales***, que son más pequeños y también se ramifican. Por último, los bronquíolos terminales dan origen a los ***bronquíolos respiratorios***.

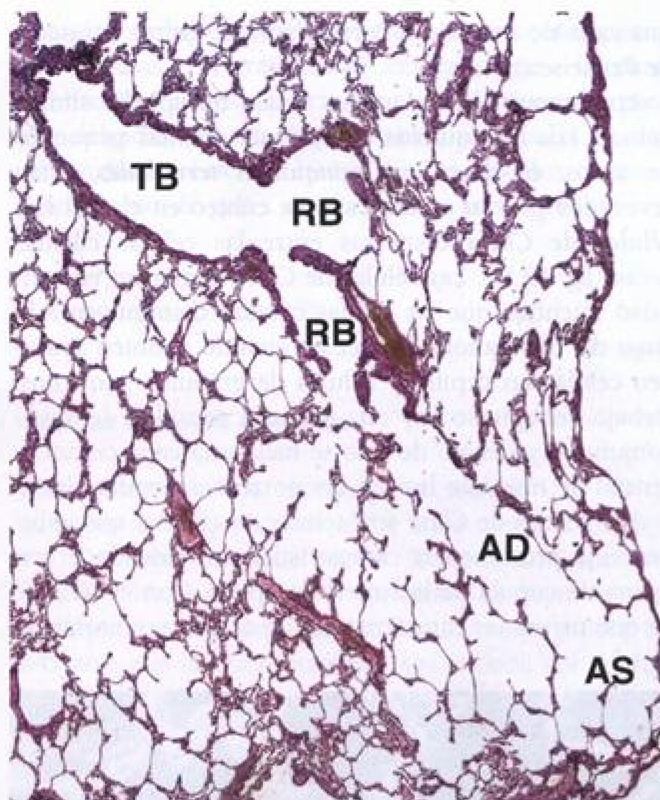


Fig. 19-10. Microfotografía en la que se ve la porción respiratoria del árbol bronquial. En esta microfotografía aparece un corte longitudinal de un bronquíolo terminal (*TB*) que se divide en dos bronquíolos respiratorios (*RB*). El bronquíolo terminal es la porción más distal de la vía aérea de conducción del aparato respiratorio y no interviene en el intercambio gaseoso. El bronquíolo respiratorio sí participa en el intercambio de gases y es el primer segmento de la porción respiratoria de la vía aérea. Los bronquíolos respiratorios dan origen a los conductos alveolares (*AD*), que son estructuras alargadas que casi no tienen pared sino sólo alvéolos alrededor de su espacio central. Los sacos alveolares (*AS*) son espacios al final de los conductos alveolares que también están rodeados por alvéolos. 120 ×.

En los bronquíolos no hay placas cartilaginosas ni glándulas

Los bronquíolos de mayor diámetro al principio tienen un epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado que gradualmente se transforma en un epitelio simple cilíndrico ciliado conforme el conducto se estrecha. Las células caliciformes todavía están presentes en los bronquíolos más grandes pero faltan por completo en los bronquíolos terminales. Una excepción se comprueba en los fumadores y en otras personas expuestas a sustancias irritantes presentes en el aire. En los bronquíolos no hay glándulas subepiteliales ni tampoco las placas cartilaginosas características de los bronquios, aunque puede haber pequeños restos de cartílago, en particular a la altura de los sitios de ramificación. En la pared de todos los bronquíolos hay

una capa de músculo liso relativamente gruesa (músculo de Reisseisen).

Los bronquíolos pequeños tienen un epitelio simple cúbico. Los bronquíolos de conducción más pequeños de todos, es decir los ***bronquíolos terminales***, están revestidos por un epitelio simple cúbico en el cual hay ***células de Clara*** dispersas entre las células ciliadas (véase *fig. 19.11*). Las células de Clara aumentan en cantidad mientras que las células ciliadas disminuyen a lo largo del bronquíolo. De vez en cuando también aparecen células en cepillo y células de gránulos pequeños. Debajo del epitelio hay una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y debajo de este se halla una capa circunferencial de músculo liso en las porciones conductoras.

Las células de Clara son células no ciliadas que exhiben una prominencia característica redondeada o con forma de cúpula de la superficie apical. Con el MET se ve que tienen las características de células secretoras de

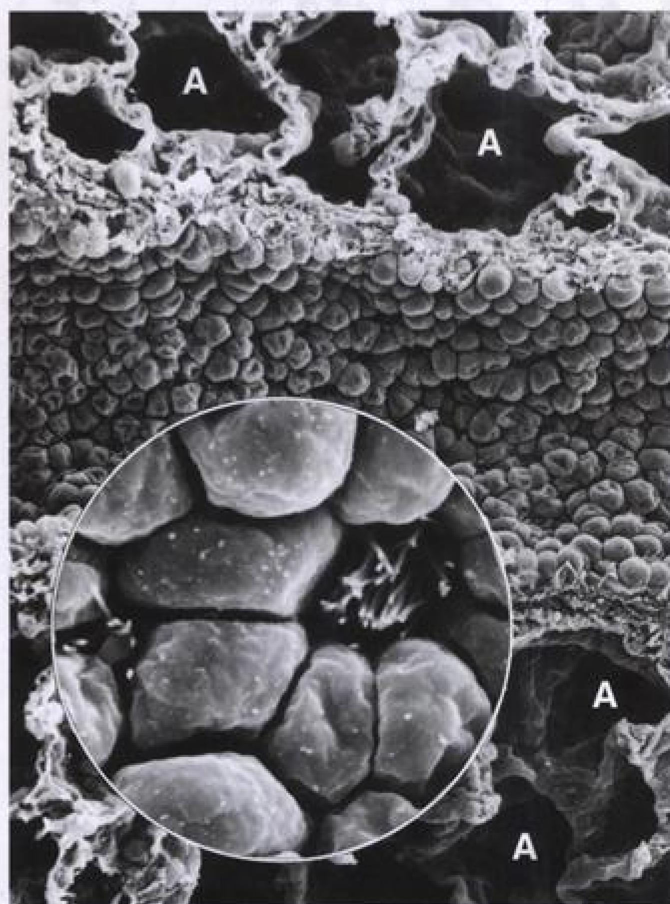


Fig. 19-11. Microfotografía electrónica de barrido de un bronquíolo terminal. En esta microfotografía electrónica de barrido aparece un corte longitudinal de un bronquíolo terminal y se ven los alvéolos (*A*) vecinos. Obsérvese que la superficie apical de las células de Clara no es ciliada y tiene un aspecto redondeado o en cúpula característico. 150 ×. El **detalle** muestra algunas de las células de Clara con más aumento y los cilios de una célula ciliada vecina, que a esta altura son muy escasos. Obsérvese la cantidad relativamente exigua de cilios en estas células pequeñas. 1 200 ×.

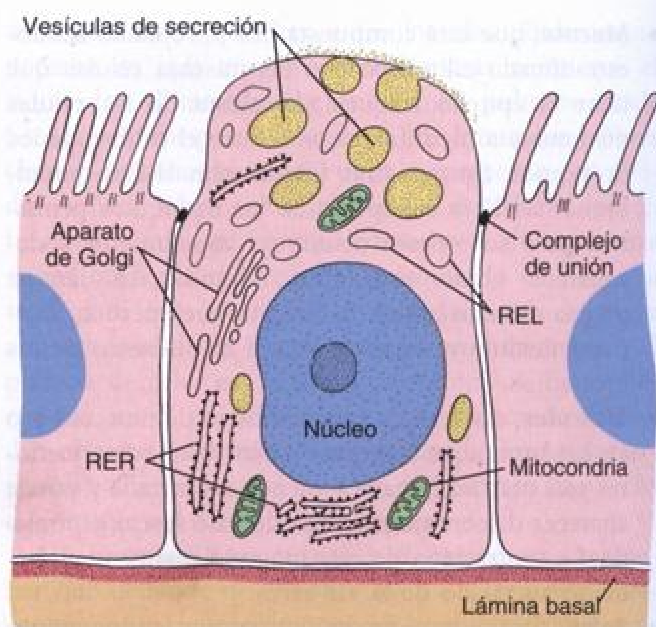


Fig. 19-12. Diagrama de una célula de Clara entre células epiteliales bronquiolares ciliadas. El núcleo es de ubicación basal. El retículo endoplasmático rugoso (*RER*), el aparato de Golgi y las mitocondrias son principalmente basales y paranucleares. El retículo endoplasmático liso (*REL*) y las vesículas de secreción se hallan sobre todo en el citoplasma apical. Una de las vesículas de secreción está vaciando su contenido en la superficie libre de la célula.

proteínas (*fig. 19.12*). Poseen un RER basal bien desarrollado, un aparato de Golgi lateral o supranuclear, gránulos de secreción que contienen proteínas y muchas cisternas del REL en el citoplasma apical. Las células de Clara secretan un agente tensioactivo, una lipoproteína, que impide la adhesión luminal si la pared de la vía aérea se colapsa, en particular durante la espiración. Además, las células de Clara producen una proteína de 16 kDa conocida como ***proteína de célula de Clara*** (***CC16***), que es un componente abundante de la secreción de la vía aérea. La CC16 se utiliza como marcador pulmonar mensurable en el líquido de lavado bronquioalveolar y en el suero. La secreción de CC16 hacia el árbol bronquial disminuye en las lesiones pulmonares (a causa del daño de las células de Clara), mientras que la concentración en el suero puede aumentar por filtración a través de la barrera hematogaseosa.

Función bronquiolar

Los bronquíolos respiratorios constituyen la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso

Los bronquíolos respiratorios forman una zona de transición en el aparato respiratorio y participan tanto en la conducción del aire como en el intercambio gase-

oso. Tienen un diámetro reducido y están tapizados por un epitelio simple cúbico. El epitelio de los segmentos iniciales de los bronquíolos respiratorios contiene células ciliadas y células de Clara (véase fig. 19.11). Hacia el área distal predominan las células de Clara. A lo largo del bronquíolo respiratorio también aparecen de vez en cuando células en cepillo y células de gránulos pequeños (células con gránulos de centro denso). La pared del bronquíolo respiratorio tiene evaginaciones de paredes delgadas (***alvéolos***) que están diseminadas en toda su longitud (véase fig. 19.10). En los alvéolos ocurre el intercambio de gases entre el aire y la sangre.

Recuadro 19.2 Correlación clínica: fibrosis quística

La ***fibrosis quística*** (***mucoviscidosis***) una enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los niños y los adultos jóvenes, es un trastorno autosómico recesivo que afecta la viscosidad de la secreción de las glándulas exocrinas. Casi todas las glándulas exocrinas secretan un moco de viscosidad anormal que obstruye los adenómeros y sus conductos excretores. La causa primaria de la fibrosis quística es un defecto genético en la ***proteína del canal de*** Cl^- que conduce al transporte anormal de este anión a través del epitelio.

La evolución de la enfermedad está determinada principalmente por el grado de compromiso pulmonar. En el momento del nacimiento los pulmones son normales pero la proteína del canal de Cl^- defectuosa en el epitelio bronquial determina que disminuya la secreción de Cl^- y aumente la reabsorción de Na^+ y agua desde la luz (*fig. 19.13*). Como consecuencia, la "barredora mucociliar" deja de funcionar en forma correcta y se acumula una secreción mucosa viscosa que es singularmente espesa. Es probable que la lesión pulmonar sea iniciada por la obstrucción de los bronquíolos. La obstrucción bronquiolar bloquea las vías aéreas y conduce a un engrosamiento de las paredes bronquiolares y a otras alteraciones degenerativas en los alvéolos. Debido a que en los pulmones quedan líquidos atrapados, los pacientes con fibrosis quística sufren infecciones frecuentes de las vías respiratorias. La clonación reciente del gen de la fibrosis quística permitiría el uso futuro de terapia génica.

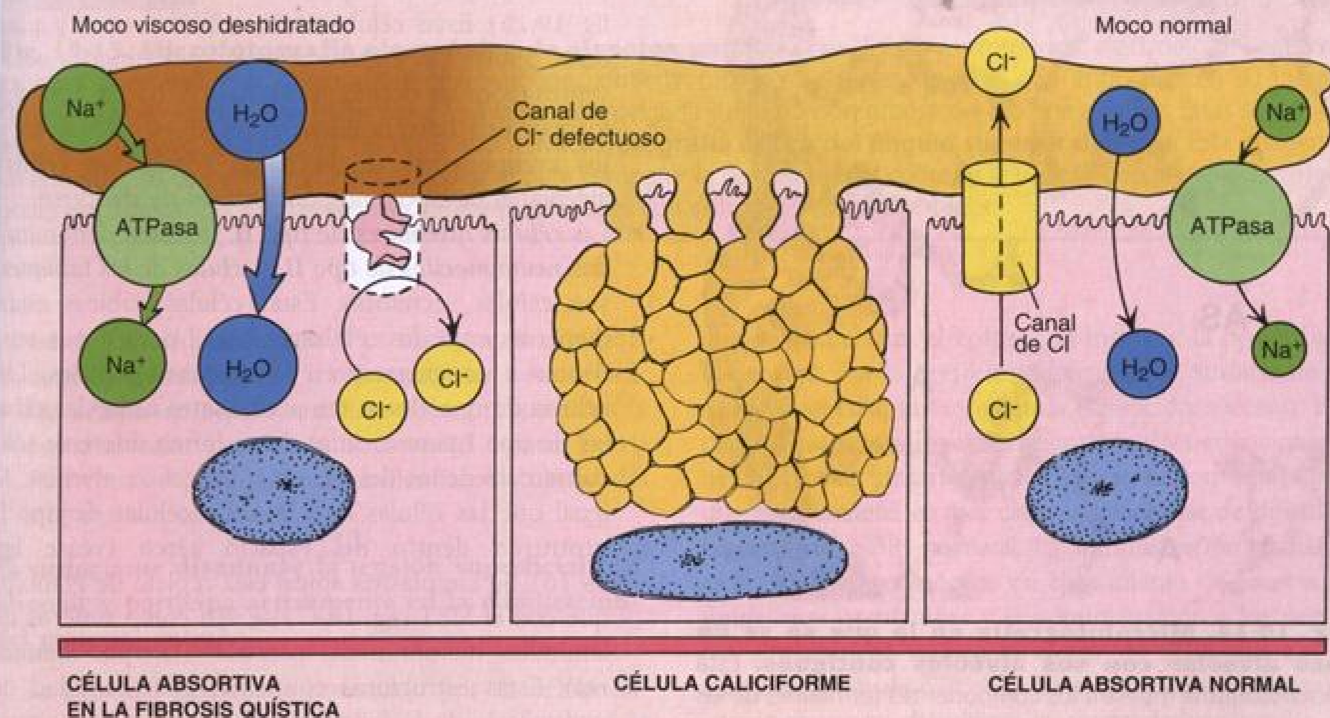


Fig. 19-13. Diagrama esquemático de la patología en la fibrosis quística. En la fibrosis quística la secreción de aniones Cl^- hacia la luz del árbol bronquial está muy disminuida a causa de la falta o el mal funcionamiento de la proteína del canal de cloro. La reabsorción de Na^+ desde la luz del árbol bronquial aumenta y produce la entrada de agua en la célula. Como consecuencia de ello la capa de moco que cubre la vía aérea se deshidrata y se torna muy viscosa. Este moco espeso es difícil de mover por el mecanismo de barredora mucociliar y obstruye la luz del árbol bronquial, lo que obstaculiza el flujo aéreo.

ALVÉOLOS

Los alvéolos son los sitios donde ocurre el intercambio gaseoso

La superficie disponible para el intercambio gaseoso es acrecentada por los ***alvéolos*** pulmonares. Los alvéolos son los espacios aéreos terminales del aparato respiratorio y las estructuras en las que se produce el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre. Cada alvéolo está rodeado por una red de capilares que ponen la sangre muy cerca del aire inspirado que está en la luz alveolar. En cada pulmón de adulto hay entre 150 y 250 millones de alvéolos; la extensión de su superficie interna combinada es de alrededor de 75 m^2, más o menos las dimensiones de una cancha de tenis. Cada alvéolo es una cavidad poliédrica de paredes delgadas que mide unos 0,2 mm de diámetro y confluye en un saco alveolar (*fig. 19.14*).

- Los ***conductos alveolares*** son vías aéreas alargadas que casi no tienen paredes sino sólo alvéolos como sus límites periféricos. En los tabiques interalveolares con aspecto de rodetes hay anillos de músculo liso (véase después).

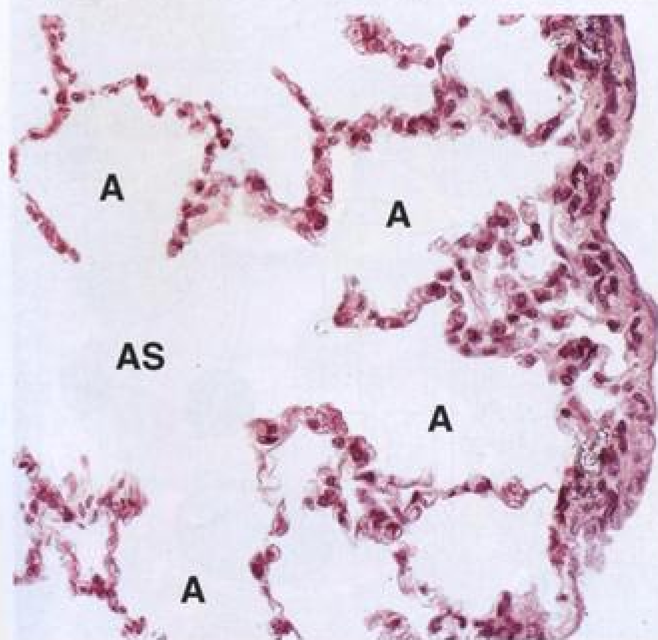


Fig. 19-14. Microfotografía en la que se ve un saco alveolar con sus alvéolos contiguos. Esta microfotografía muestra los componentes terminales de las vías respiratorias, a saber, los sacos alveolares (*AS*) y los alvéolos circundantes (A). Los alvéolos están rodeados y separados unos de otros por finas láminas de tejido conjuntivo, los tabiques interalveolares, que contienen capilares sanguíneos. A la derecha aparece la superficie pulmonar cubierta por la pleura visceral, que está compuesta por un epitelio simple plano (mesotelio) y una capa subyacente de tejido conjuntivo. 360 ×.

- Los ***sacos alveolares*** son espacios rodeados por cúmulos de alvéolos. Los alvéolos circundantes se abren hacia estos espacios.

Los sacos alveolares suelen estar al final de un conducto alveolar pero pueden aparecer en cualquier punto de su longitud. Los alvéolos están rodeados y separados unos de otros por una finísima capa de tejido conjuntivo que contiene capilares sanguíneos. El tejido entre los espacios aéreos alveolares contiguos recibe el nombre de ***tabique alveolar*** o ***pared septal*** (*fig. 19.15*).

El epitelio alveolar está compuesto por células alveolares de tipo I y de tipo II y alguna que otra célula en cepillo

La superficie alveolar forma una interfaz biológica vulnerable que está sometida a muchas fuerzas superficiales desestabilizantes y a la exposición continua a las partículas, los agentes patógenos y las toxinas que se han inhalado. El epitelio alveolar está compuesto por varias células especializadas y sus productos, algunos de los cuales tienen funciones defensivas y protectoras:

- Las ***células alveolares de tipo I***, también conocidas como ***neumonocitos de tipo I***, son células pavimentosas o planas muy delgadas que revisten la mayor parte (95%) de la superficie de los alvéolos (véase fig. 19.15). Estas células están unidas entre sí y a las otras células del epitelio alveolar por uniones ocluyentes (zonulae occludentes) (*fig. 19.16*). Las uniones forman una barrera eficaz entre el espacio aéreo y los componentes de la pared septal. Las células alveolares de tipo I no son capaces de dividirse.
- Las ***células alveolares de tipo II***, también denominadas ***neumonocitos de tipo II*** o ***células de los tabiques***, son células secretoras. Estas células cúbicas están dispersas entre las células de tipo I pero tienen tendencia a congregarse en las uniones septales. Las células de tipo II son tan abundantes como las células de tipo I pero a causa de su forma diferente sólo cubren alrededor del 5% de la superficie alveolar. Al igual que las células de Clara, las células de tipo II protruyen dentro del espacio aéreo (véase fig. 19.16). Su citoplasma apical está repleto de gránulos que con el MET (*fig. 19.17*) se ven como rimeros de laminillas membranosas paralelas (***cuerpos laminares***). Estas estructuras contienen gran cantidad de una mezcla de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se secreta por exocitosis para formar una cubierta alveolar del agente tensioactivo conocido como ***surfactante***. Además de secretar el surfactante las células alveolares de tipo II son las progenitoras de las células alveolares de tipo I. Después de la lesión pulmonar proliferan y restauran ambos tipos de células alveolares dentro del alvéolo. La hiperpla-

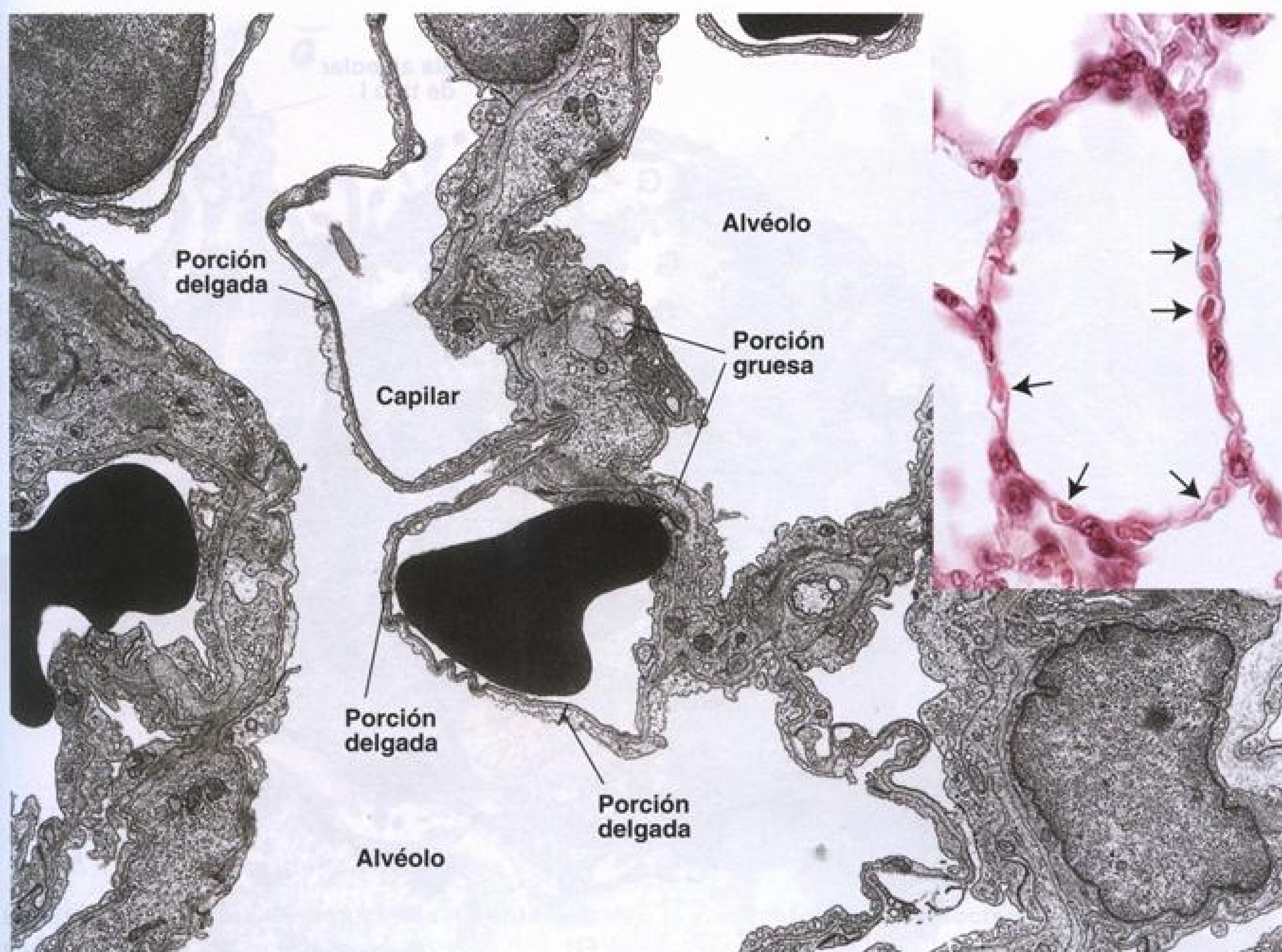


Fig. 19-15. Microfotografía electrónica de alvéolos pulmonares. Esta microfotografía electrónica muestra dos espacios alveolares y un tabique interalveolar que contiene capilares, algunos de ellos con eritrocitos en su interior. Obsérvense las regiones que corresponden a la porción delgada y a la porción gruesa del tabique alveolar. Estas se ven con un aumento mayor en la figura 19-19- 5 800 ×. **Microfotografía óptica del ángulo superior derecho.** Esta imagen de un alvéolo visto con el microscopio óptico sirve para comparar la pared alveolar como se la ve aquí con la de la microfotografía electrónica. Las *flechas* señalan capilares alveolares con eritrocitos en su luz. 480 ×.

sia de las células de tipo II es un marcador importante de lesión alveolar y reparación de los alvéolos.

- Las ***células en cepillo*** también están presentes en la pared alveolar pero en una cantidad escasa. Servirían como receptores que verificarían la calidad del aire en los pulmones.

El surfactante disminuye la tensión superficial alveolar y participa activamente en la eliminación del material extraño

La capa del surfactante producido por las células alveolares de tipo II reduce la tensión superficial en la interfaz aire-epitelio. El agente más decisivo para la estabilidad del espacio aéreo es un fosfolípido específico llamado ***dipalmitoilfosfatidilcolina*** (***DPPC***), que es la causa de casi todas las propiedades reductoras de la tensión superficial del surfactante. La síntesis de surfactante en el feto ocurre después de la trigésimo quinta semana de gestación y es modulada por varias hormonas, entre las que se encuentran el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina. Sin la secreción adecuada de surfactante los alvéolos se colapsarían en cada espiración sucesiva. Este colapso ocurre en los lactantes prematuros cuyos pulmones no se han desarrollado lo suficiente como para producir surfactante, lo que causa el ***síndrome de dificultad respiratoria*** (SDR) neonatal. La administración profiláctica de surfactante exógeno en el momento de nacer a los niños muy prematuros y la administración a los neonatos sintomáticos reduce el riesgo de SDR. Además, la administración de cortisol a las mujeres con amenaza de parto prematuro disminuye la mortalidad neonatal.

Las proteínas del surfactante contribuyen a organizar la capa de esta sustancia y modulan las respuestas inmunitarias alveolares

Además de los fosfolípidos, para la estructura y la función del surfactante se necesitan proteínas hidrófobas. Estas proteínas son las siguientes:

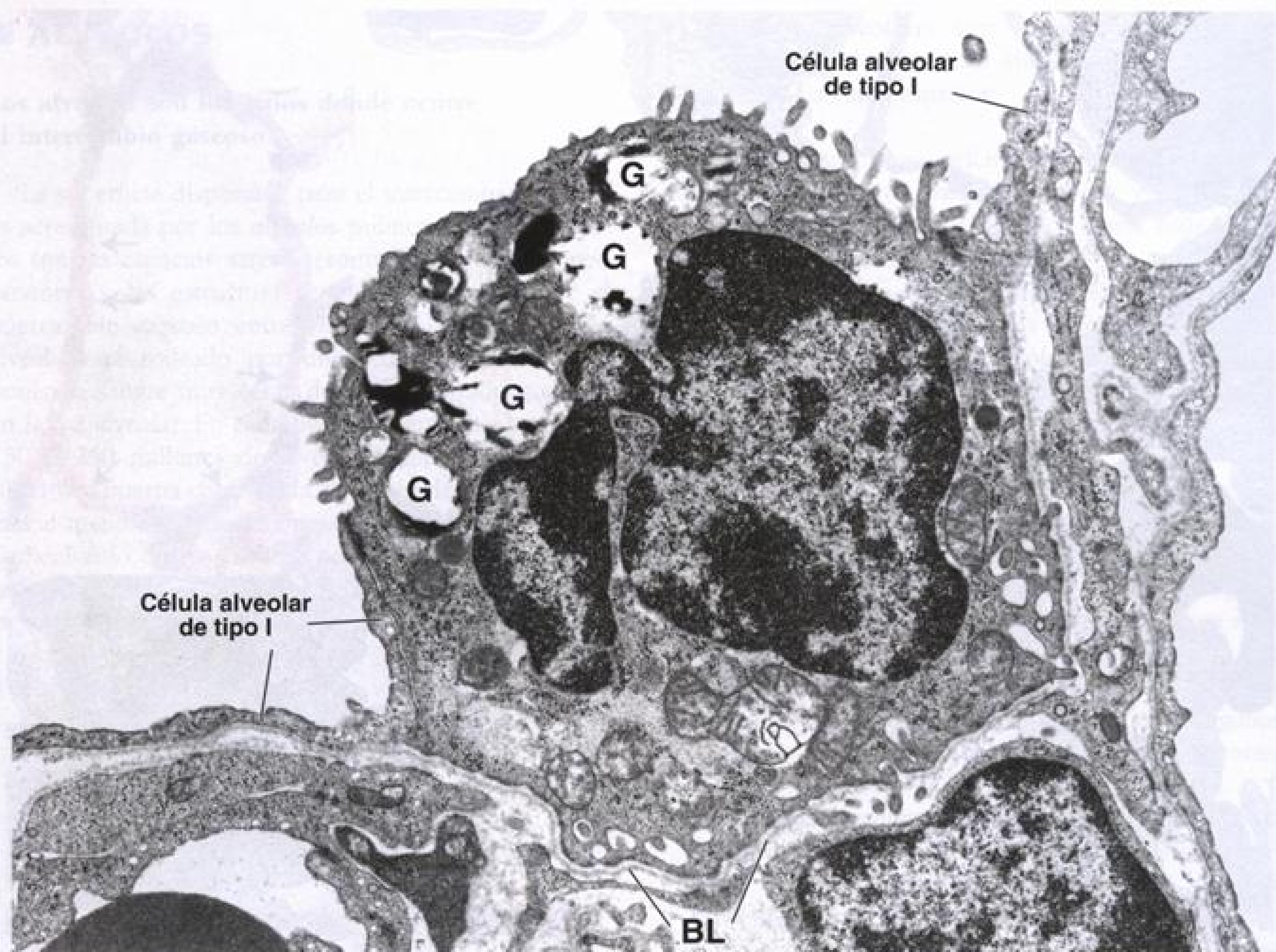


Fig. 19-16. Microfotografía electrónica de una célula alveolar de tipo II. La célula alveolar de tipo II tiene una superficie apical en forma de cúpula con algunas microvellosidades cortas en su periferia y un centro bastante liso. Las superficies laterales están cubiertas en grado variable por extensiones de las células alveolares de tipo I que se unen a las células de tipo II a través de zonulae occludentes. Ambos tipos celulares están apoyados sobre la lámina basal (*BL*). En esta muestra el contenido de la mayor parte de las vesículas de secreción (*G*) se ha disuelto, pero su carácter laminar se ve bien en la figura 19-17b. 24 000 ×.

- *Proteína surfactante A* (*SP-A*), la proteína más abundante del surfactante. La SP-A es responsable de la homeostasis del surfactante (regula su síntesis y su secreción por las células alveolares de tipo II). También modula las respuestas inmunitarias contra virus, bacterias y hongos.
- *Proteína surfactante B* (*SP-B*), una proteína importante para la transformación del cuerpo laminar en la delgada película superficial del surfactante. La SP-B es una proteína organizadora del surfactante decisiva porque tiene a su cargo la adsorción y la diseminación del surfactante sobre la superficie del epitelio alveolar.
- *Proteína surfactante C* (*SP-C*), que constituye sólo el 1% de la masa total de proteína surfactante. Junto con la SP-B, la SP-C ayuda en la orientación de la DPPC dentro del surfactante y en el mantenimiento de la película delgada dentro de los alvéolos.
- *Proteína surfactante D* (*SP-D*), una proteína primaria que interviene en la defensa del huésped. Se une a diversos microorganismos (p. ej., bacterias gramnegativas) y a linfocitos. La SP-D participa en una respuesta inflamatoria local como consecuencia de una lesión pulmonar aguda y con la SP-A modula una respuesta alérgica a diversos antígenos inhalados.

El tabique alveolar es el sitio donde se encuentra la barrera hematogaseosa

La *barrera hematogaseosa* está formada por las células y los productos celulares a través de los cuales tienen que difundirse los gases entre los compartimientos alveolar y capilar. La barrera hematogaseosa más delgada consiste en una fina capa de surfactante, una célula epitelial de tipo I y su lámina basal y una célula endotelial capilar y su lámina basal. Con frecuencia estas dos láminas basales están fusionadas (*fig. 19.18*). Las células

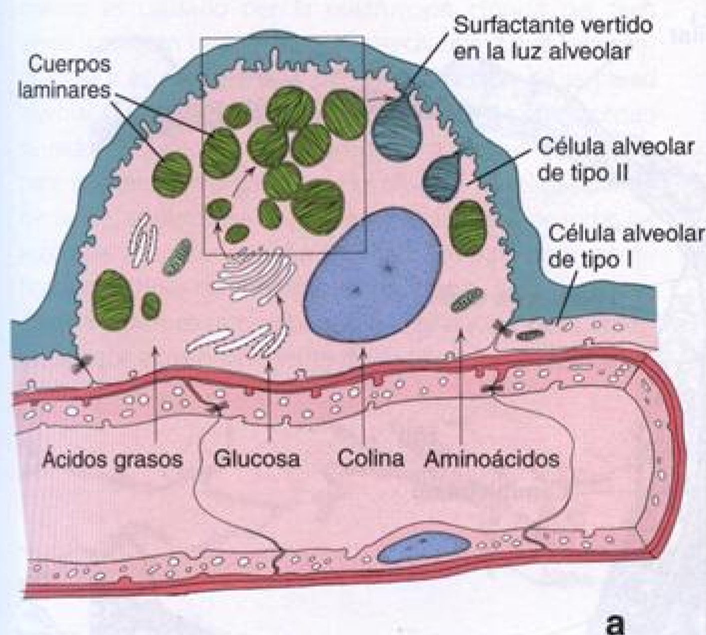


Fig. 19-17. Diagrama de una célula alveolar de tipo II y microfotografía electrónica de cuerpos laminares. a. El surfactante es una mezcla oleosa de proteínas, fosfolípidos y lípidos neutros que se sintetiza en el retículo endoplasmático a partir de precursores que hay en la sangre. Estos precursores son glucosa, ácidos grasos, colina y aminoácidos. Los componentes proteicos del surfactante son producidos en el RER y almacenados en el citoplasma dentro de cuerpos laminares que se vacían en la luz del alvéolo. Con la ayuda de sus proteínas el surfactante se distribuye sobre la superficie de las células epiteliales que revisten el alvéolo en la forma de una película delgada que reduce la tensión superficial. **b.** Microfotografía electrónica de gran aumento en la que se ve el patrón laminar típico de las vesículas de secreción de las células alveolares de tipo II. Estas vesículas contienen las proteínas precursoras del surfactante pulmonar. 38 000 ×. (Gentileza del Dr. A. Mercuri.)

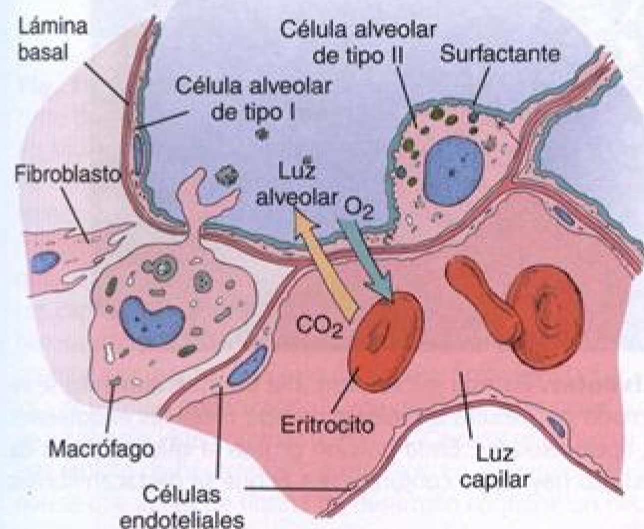


Fig. 19-18. Diagrama del tabique interalveolar. En este diagrama se ilustran las porciones delgada y gruesa del tabique interalveolar. La porción delgada forma la barrera hematogaseosa y tiene a su cargo la mayor parte del intercambio gaseoso que ocurre en el pulmón. Las *flechas* indican la dirección del intercambio de CO_2 y O_2 entre el espacio aéreo alveolar y la sangre. La porción gruesa del tabique interalveolar desempeña un papel importante en la distribución de los líquidos y en su dinámica. Contiene células del tejido conjuntivo. Obsérvese el macrófago en la porción gruesa que extiende sus prolongaciones hacia la luz del alvéolo.

y las fibras del tejido conjuntivo que pueden estar entre las dos láminas basales ensanchan la barrera hematogaseosa. Estas dos distribuciones producen una ***porción delgada*** y una ***porción gruesa*** de la barrera (*fig. 19.19*). Se cree que la mayor parte del intercambio gaseoso ocurre a través de la porción delgada y se considera

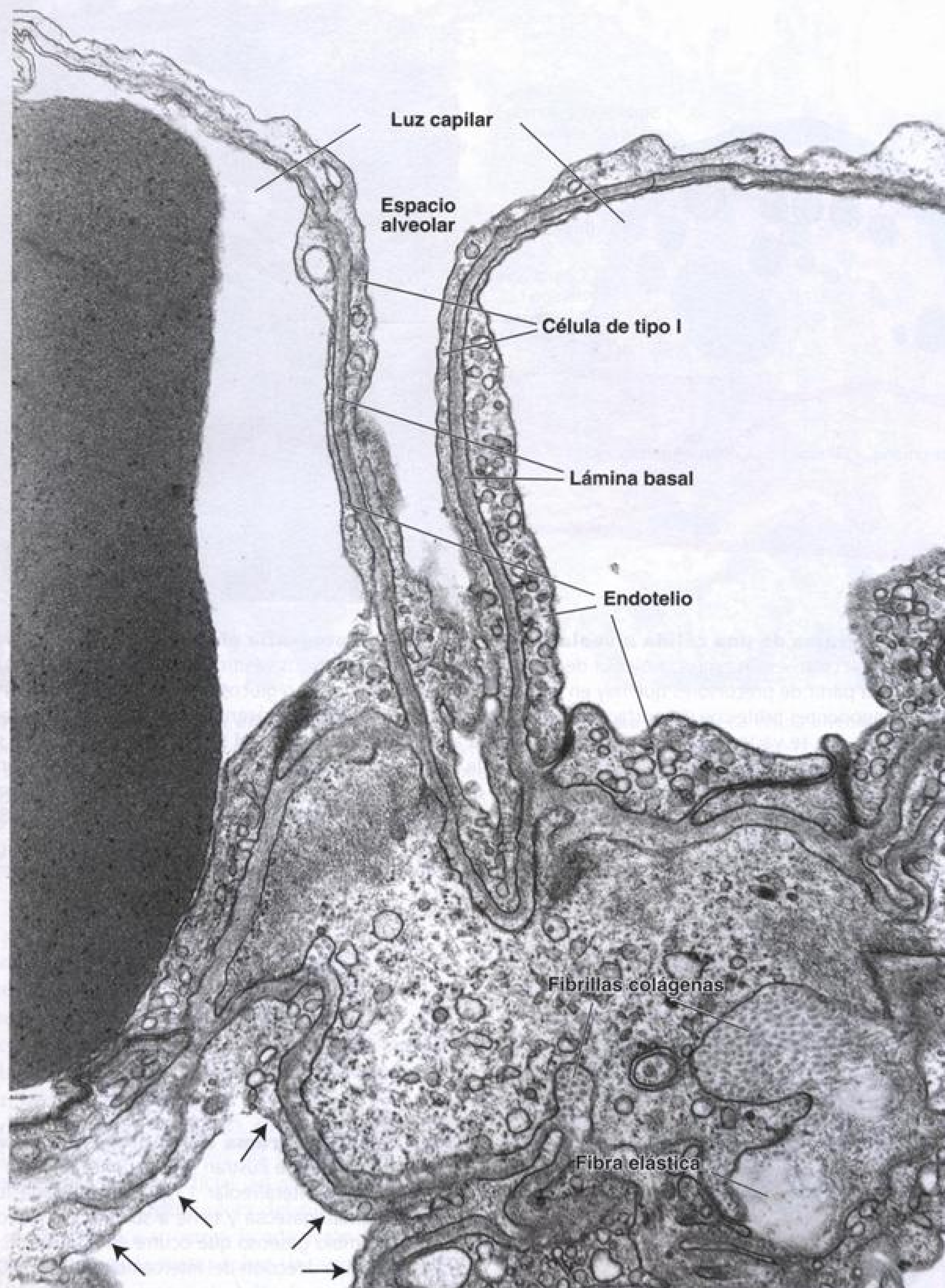


Fig. 19-19. Microfotografía electrónica del tabique alveolar. En esta microfotografía de gran aumento se ve la porción delgada de la barrera hematogaseosa donde está formada por células alveolares de tipo I, células endoteliales capilares y las láminas basales fusionadas que comparten ambos tipos celulares. En la porción gruesa la célula alveolar de tipo I (*flechas*) está apoyada sobre una lámina basal y del lado opuesto hay tejido conjuntivo en el que se destacan fibrillas colágenas y fibras elásticas. 33 000 ×.

Recuadro 19.3 Correlación clínica: enfisema y neumonía

El enfisema es un trastorno pulmonar que se caracteriza por un agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales con respecto al bronquíolo terminal. Este agrandamiento es causado por la obstrucción crónica del flujo aéreo (con gran frecuencia por estrechamiento de los bronquíolos) y es acompañado por la destrucción de la pared alveolar (*fig. 19.20*). En consecuencia, en esta enfermedad se reduce mucho la extensión de la superficie disponible para el intercambio gaseoso. El enfisema es relativamente frecuente; se descubre en alrededor de la mitad de todas las autopsias y se reconoce con facilidad. Los patólogos identifican varios tipos de enfisema. Sin embargo, desde el punto de vista clínico es más importante la gravedad de la enfermedad que el reconocimiento de su tipo anatomopatológico específico. El enfisema con frecuencia es causado por la inhalación crónica de partículas exógenas como polvo de carbón, fibras textiles y polvillo de la construcción. No obstante, la causa más común es el tabaquismo.

La destrucción de la pared alveolar puede asociarse con un exceso de lisis de elastina y otras proteínas estructurales en los tabiques alveolares. La elastasa y otras proteasas derivan de los neutrófilos, los macrófagos y los monocitos pulmonares. Una enfermedad genética específica, la deficiencia de α_1-antitripsina, causa tanto en los homocigotos como en los heterocigotos una forma de enfisema particularmente grave. En los homocigotos la enfermedad suele ser mortal si no se trata, pero su gravedad puede reducirse con la administración del inhibidor de la enzima exógeno.

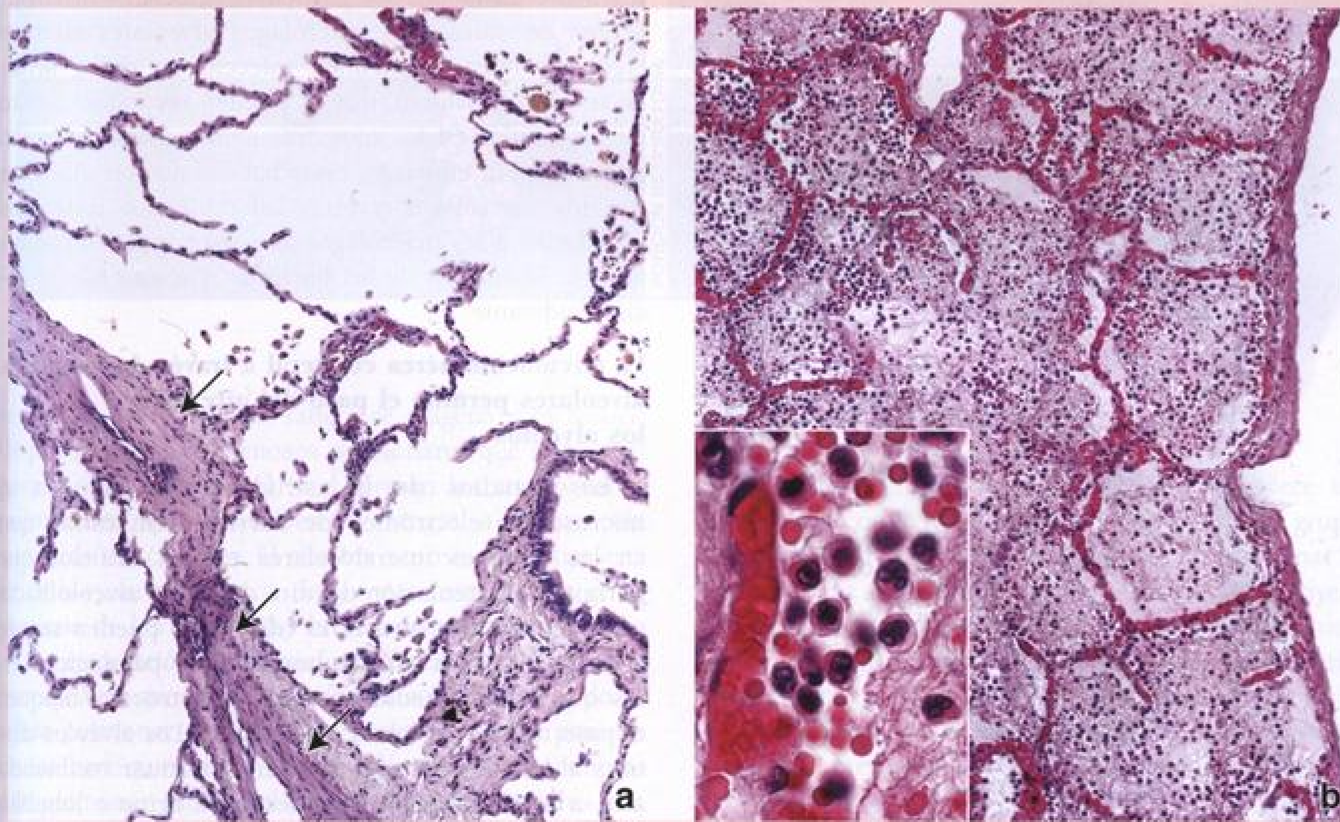


Fig. 19-20. Microfotografías obtenidas en casos de enfisema y neumonía. a. En esta microfotografía de un corte de pulmón de una persona con enfisema se ve la destrucción parcial de los tabiques interalveolares que conduce al agrandamiento permanente de los espacios aéreos. Obsérvese que las alteraciones del parénquima del pulmón se acompañan del engrosamiento de la pared de los vasos pulmonares (*flechas*) y de la presencia de abundantes células dentro de los espacios aéreos. Estas células son los macrófagos alveolares que se ven con más aumento en la figura 19-21. 240 ×. **b.** Esta microfotografía de un corte de pulmón muestra la etapa inicial de una neumonía (inflamación pulmonar) aguda. Obsérvese que los espacios aéreos están llenos de un exudado compuesto por leucocitos (sobre todo neutrófilos), eritrocitos y fibrina. Los capilares de los tabiques alveolares están dilatados y congestionados de eritrocitos. Los patólogos llaman estado de hepatización roja a esta etapa de la neumonía. En esta etapa en el examen macroscópico la porción afectada del pulmón aparece roja (por los capilares dilatados), firme (por la falta de espacios aéreos) y pesada (por el exudado dentro de los alvéolos); el término *hepatización* surge de la semejanza del tejido pulmonar afectado con el del hígado. 240 ×. **Detalle.** Parte de un alvéolo visto con más aumento. Obsérvese el capilar congestivo y dilatado dentro del tabique alveolar. El espacio aéreo está repleto de neutrófilos y eritrocitos. En el ángulo inferior derecho se ve la organización inicial del exudado intraalveolar; nótese que la red de fibrina en desarrollo contiene un neutrófilo y varios eritrocitos que han quedado atrapados. 420 ×.

que la porción gruesa es un sitio en el que el líquido del tejido se puede acumular e incluso cruzar la barrera hacia la luz alveolar. Los vasos linfáticos presentes en el tejido conjuntivo de los bronquíolos terminales drenan el líquido que se acumula en la porción gruesa del tabique.

Los macrófagos alveolares eliminan partículas inhaladas de los espacios aéreos y eritrocitos del tabique

Los ***macrófagos alveolares*** son singulares porque funcionan tanto en el tejido conjuntivo del tabique como en el espacio aéreo del alvéolo (*fig. 19.21*). En los espacios aéreos barren la superficie para eliminar las partículas inhaladas, por ejemplo polvo y polen, y este es el fundamento de uno de sus nombres alternativos (células del polvo). Los macrófagos alveolares derivan de monocitos de la sangre y pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Fagocitan los eritrocitos que puedan introducirse en los alvéolos en la insuficiencia cardíaca (véase fig. 19.21) y entonces se llaman "células de la insuficiencia cardíaca". Algunos macrófagos distendidos por el material fagocitado ascienden por el árbol bronquial en el moco y se degluten o se expectoran al llegar a la faringe. Otros retornan al tejido conjuntivo del tabique o se quedan en él y allí, repletos de material de fagocitosis acumulado, pueden permanecer durante gran parte de la vida de una persona. Por ende, en la autopsia, los pulmones de los habitantes de las ciudades, así como los de los fumadores suelen exhibir muchos macrófagos alveolares y septales repletos de partículas de carbón, pigmento antracótico y partículas aciculares birrefringentes de sílice. Los macrófagos alveolares también fagocitan microorganismos infecciosos, como *Mycobacterium tuberculosis*, que se pueden reconocer dentro de las células en las muestras sometidas a la tinción adecuada. Sin embargo, estos bacilos no son digeridos por los macrófagos y otras infecciones o trastornos que dañan a los macrófagos alveolares pueden conducir a la liberación de las bacterias y a una tuberculosis recidivante.

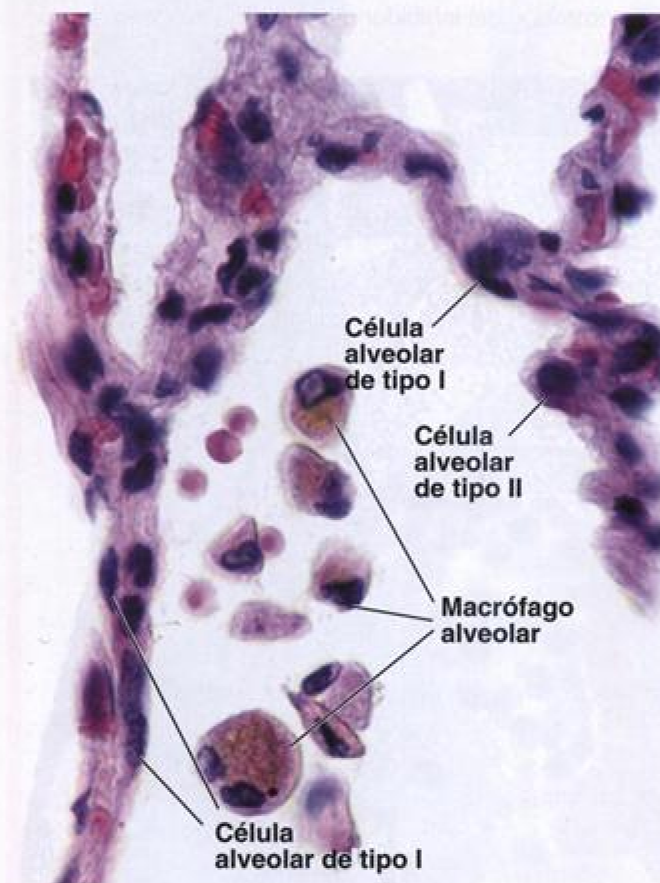


Fig. 19-21. Microfotografía de macrófagos alveolares. Esta microfotografía de gran aumento muestra la estructura del tabique alveolar y la luz de un alvéolo que contiene macrófagos alveolares y eritrocitos. El citoplasma de los macrófagos alveolares, si están presentes en cantidad suficiente, con frecuencia contiene el pigmento pardo llamado hemosiderina que deriva de los eritrocitos fagocitados. Estos macrófagos repletos de hemosiderina (conocidos como "células de la insuficiencia cardíaca") son típicos de las enfermedades cardíacas, en su mayor parte insuficiencias ventriculares izquierdas que causan congestión pulmonar y edema. Esto produce una dilatación de los capilares alveolares y hemorragias pequeñas hacia los alvéolos. 560 ×.

La circulación aérea colateral a través de los poros alveolares permite el paso del aire entre los alvéolos

Los estudios de la estructura alveolar con el microscopio electrónico de barrido demuestran que en los tabiques interalveolares existen orificios que permiten la circulación del aire desde un alvéolo hacia otro. Estos ***poros alveolares (de Kohn)*** pueden ser de gran importancia en algunos estados patológicos en los que la enfermedad pulmonar obstructiva bloquea el paso normal de aire a los alvéolos. Los alvéolos distales al sitio de bloqueo pueden continuar recibiendo aire, a través de los poros, desde un ácino o lobulillo contiguo.

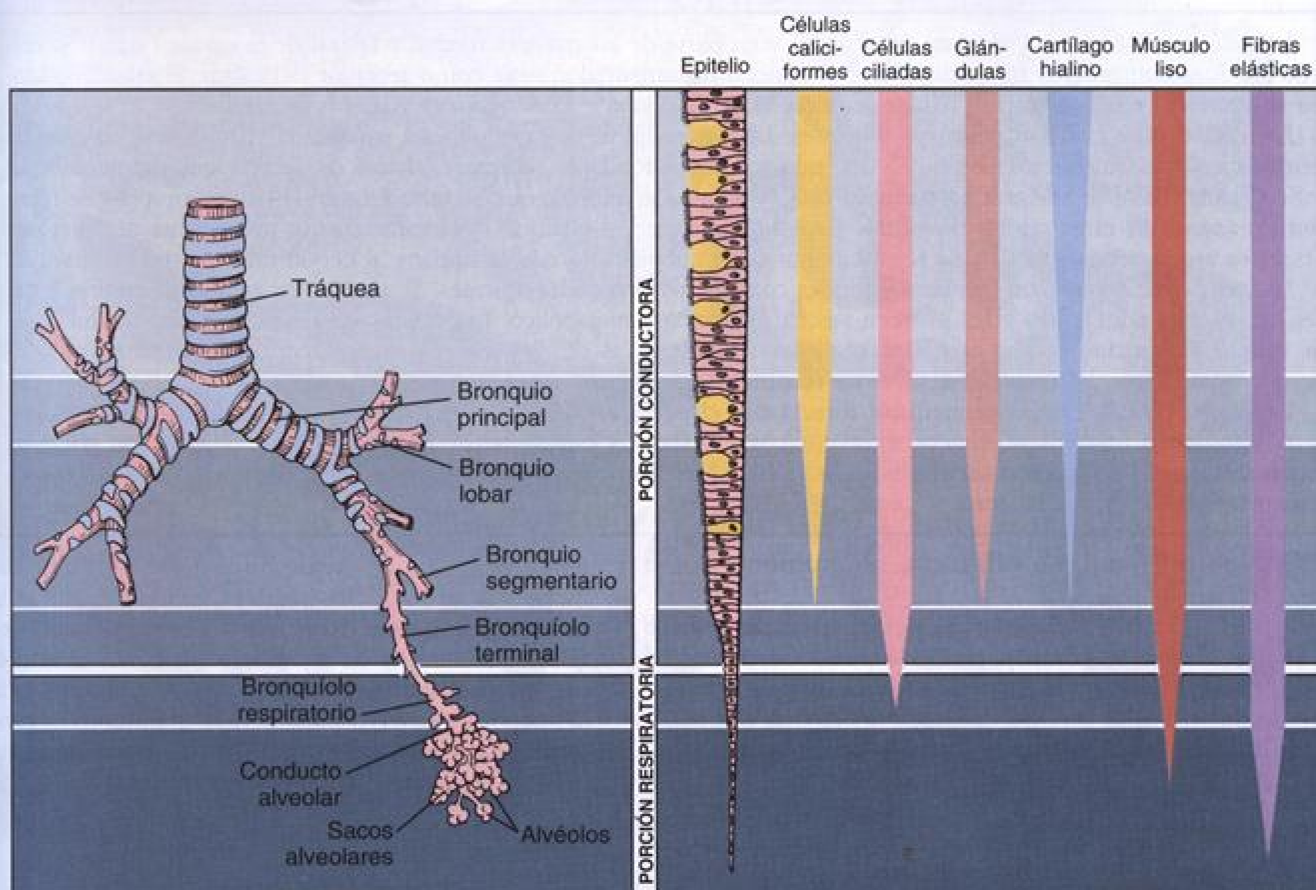
En el *cuadro 19.1* se presenta una reseña básica de la información relacionada con el aparato respiratorio.

IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

Los pulmones tienen circulación tanto pulmonar como bronquial

La ***circulación pulmonar*** irriga los capilares del tabique alveolar y deriva de la arteria pulmonar que sale del ventrículo derecho del corazón. Las ramas de la arteria pulmonar transcurren con los bronquios y los bronquíolos y llevan la sangre hasta los lechos capila-

CUADRO 19.1 **Divisiones del árbol bronquial y reseña de sus características histológicas**



res de los alvéolos. Esta sangre se oxigena y es recogida por los capilares venosos pulmonares que se reúnen para formar vénulas. Al final forman las cuatro venas pulmonares que devuelven la sangre a la aurícula izquierda del corazón. El sistema venoso pulmonar está situado a cierta distancia de las vías respiratorias en la periferia de los segmentos broncopulmonares.

La ***circulación bronquial***, a través de las arterias bronquiales que son ramas de la aorta, irriga todo el tejido pulmonar excepto los alvéolos, o sea las paredes de los bronquios y los bronquíolos y el tejido conjuntivo pulmonar excepto el de los tabiques alveolares. Las ramas más finas del árbol arterial bronquial también desembocan en los capilares pulmonares. Por lo tanto, las circulaciones bronquial y pulmonar se anastomosan más o menos a la altura de la transición entre la porción conductora y la porción respiratoria de las vías aéreas. Las venas bronquiales drenan sólo el tejido conjuntivo de la región hiliar de los pulmones. La mayor parte de la sangre que llega a los pulmones a través de las arterias bronquiales los abandona a través de las venas pulmonares.

VASOS LINFÁTICOS

Un drenaje linfático pulmonar doble establece un paralelismo con la irrigación sanguínea doble. Un grupo de vasos linfáticos drena el parénquima pulmonar y sigue las vías aéreas hasta el hilio. A lo largo del trayecto de los vasos de mayor calibre hay ganglios linfáticos. Un segundo grupo de vasos linfáticos drena la superficie pulmonar y transcurre en el tejido conjuntivo de la ***pleura visceral***, que es una membrana serosa compuesta por un mesotelio superficial y su tejido conjuntivo subyacente.

INERVACIÓN

La mayoría de los nervios que inervan el pulmón no se ven con el microscopio óptico. Son componentes de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y median reflejos que modifican las dimensiones de las vías aéreas (y los vasos sanguíneos) por contracción del músculo liso que hay en sus paredes.

20

Aparato urinario

■ GENERALIDADES DEL APARATO URINARIO

El aparato urinario está compuesto por los dos ***riñones*** (que producen la orina), los dos ***uréteres*** (que conducen la orina hasta un reservorio situado en la pelvis), la ***vejiga*** (el reservorio pelviano que almacena temporalmente la orina) y la ***uretra*** (que comunica con el exterior y sirve para evacuar el contenido vesical).

Los riñones conservan líquido corporal y electrólitos y eliminan desechos metabólicos

Al igual que los pulmones y el hígado, los riñones recuperan componentes esenciales y eliminan los desechos. Conservan agua, electrólitos esenciales y metabolitos y eliminan del organismo ciertos productos de desecho del metabolismo. Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación y el mantenimiento de la composición y el volumen del líquido extracelular. También son indispensables para mantener el equilibrio ácido-base porque excretan H^+ cuando los líquidos corporales se tornan demasiado ácidos o excretan bicarbonato cuando esos líquidos se tornan demasiado alcalinos.

Los riñones son órganos muy vascularizados que reciben aproximadamente el 25% del volumen minuto cardíaco. Producen la ***orina***, que en un principio es un ***ultrafiltrado*** de la sangre que luego las células renales modifican por reabsorción selectiva y secreción específica. La orina definitiva es conducida por los uréteres hacia la vejiga, donde se almacena hasta que se elimina a través de la uretra.

La orina definitiva contiene agua y electrólitos así como productos de desecho como urea, ácido úrico y creatinina y productos de la degradación de diversas sustancias.

El riñón también funciona como un órgano endocrino

Las actividades endocrinas de los riñones comprenden:

- Síntesis y secreción de la hormona glucoproteica ***eritropoyetina***, que regula la formación de los eritrocitos (eritropoyesis) en respuesta a una disminución de las concentraciones de oxígeno en la sangre. La eritropoyetina actúa sobre receptores específicos que se expresan en la superficie de las células CFU-E (unidades formadoras de colonias eritrocíticas) de la médula ósea.
- Síntesis y secreción de la proteasa ácida ***renina***, una enzima que participa en el control de la tensión arterial y el volumen sanguíneo. La renina escinde el angiotensinógeno circulante para producir ***angiotensina I***.
- Hidroxilación de ***25-OH vitamina D_3***, un precursor esteroide producido en el hígado, hacia su forma

Recuadro 20.1 Consideraciones funcionales: vitamina D

A pesar de su nombre, la vitamina D en realidad es un precursor inactivo que sufre una serie de transformaciones para convertirse en la hormona con actividad completa que regula la concentración plasmática del calcio (calcemia). En el organismo humano la vitamina D proviene de dos fuentes:

- ***Piel***, en la que la ***vitamina D_3*** (***colecalciferol***) se produce con rapidez por la acción de la luz ultravioleta sobre el precursor 7-dehidrocolesterol. La piel es la fuente principal de vitamina D_3, en especial en las regiones donde los alimentos no están suplementados con vitamina D. Un lapso de media hora a 2 horas de exposición diaria a la luz solar puede proveer vitamina D suficiente para satisfacer las necesidades corporales diarias de esta vitamina.
- ***Dieta***, de la cual se absorbe la vitamina D_3 en el intestino y se asocia con los quilomicrones.

En la sangre la vitamina D_3 se une a la ***proteína fijadora de vitamina D*** y se transporta hacia el hígado. La primera transformación ocurre en el parénquima hepático y comprende la hidroxilación de la vitamina D_3 para formar ***25-OH vitamina D_3***. Este compuesto se libera hacia el torrente sanguíneo y sufre una segunda hidroxilación en los riñones para producir la muy activa ***1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3***. El proceso es regulado en forma indirecta por un aumento de la concentración plasmática del Ca^{2+} (que desencadena la liberación de PTH) o directamente por una disminución de los fosfatos circulantes que, a su vez, estimula la actividad de la 1α-hidroxilasa responsable de la conversión de la 25-OH vitamina D_3 en la 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 activa. La 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 activa estimula la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato y la movilización del Ca^{2+} de los huesos. Por consiguiente, esta vitamina es necesaria para el desarrollo y el crecimiento normales de los huesos y los dientes. La ***vitamina D_2*** (***ergocalciferol***), un compuesto relacionado, sufre los mismos pasos de conversión que la vitamina D_3 y produce los mismos efectos biológicos.

En los niños la deficiencia de vitamina D_3 causa ***raquitismo***, una enfermedad deformante de los huesos por trastornos en la osificación. Por otra parte, los pacientes sometidos a hemodiálisis prolongada con frecuencia reciben suplementos de vitamina D_3 y calcio para evitar la alteración grave de la homeostasis cálcica como resultado del hiperparatiroidismo secundario, una complicación que prevalece en estos pacientes.

hormonal activa *1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3*. Este paso es regulado primariamente por la hormona paratiroidea (PTH), que estimula la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa y aumenta la producción de la hormona activa.

ESTRUCTURA GENERAL DEL RIÑÓN

Los riñones son órganos grandes de color rojizo y forma de habichuela que se hallan situados en el retroperitoneo a ambos lados de la columna vertebral. Se extienden desde la duodécima vértebra torácica hasta la tercera vértebra lumbar y el riñón derecho está ubicado apenas más alto que el izquierdo. Cada riñón mide más o menos 12 cm de largo × 6 cm de ancho (del borde cóncavo al convexo) × 3 cm de espesor. En el polo superior de cada riñón, incluida dentro de la fascia renal y de una gruesa capa protectora de tejido adiposo perirrenal, hay una ***glándula suprarrenal***. El borde medial del riñón es cóncavo y posee una incisura vertical profunda, denominada ***hilio***, que permite la entrada y la salida de los vasos y los nervios renales y contiene el segmento inicial del uréter (dilatado a la manera de un embudo) llamado ***pelvis renal***. Un corte frontal del riñón permite ver la relación entre estas estructuras tal como aparecen justo por dentro del hilio en un espacio conocido como ***seno renal*** (*fig. 20.1*). Aunque no se ilustra en la figura, el espacio que hay entre estas estructuras y a su alrededor está ocupado en su mayor parte por tejido conjuntivo laxo y tejido adiposo.

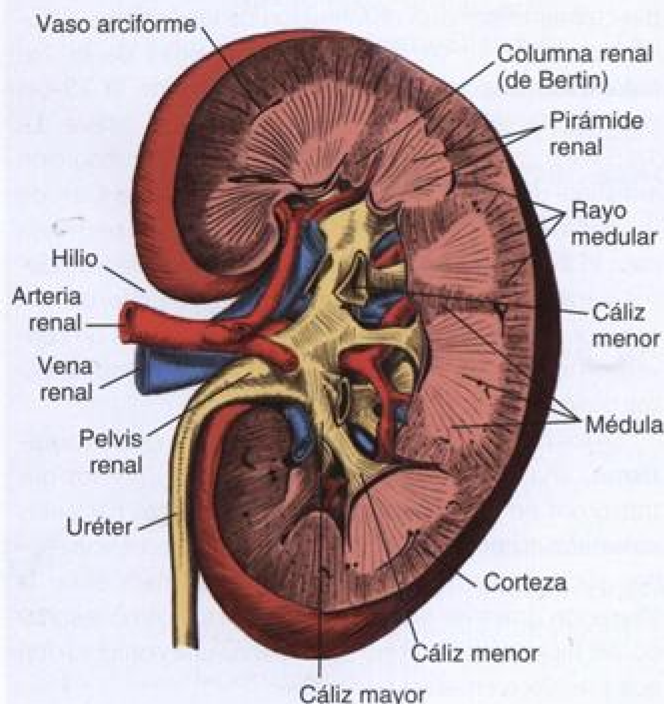


Fig. 20.1. Diagrama de la estructura del riñón. El diagrama ilustra un riñón hemiseccionado para poner de manifiesto la organización estructural interna.

Cápsula

La superficie del riñón está cubierta por una ***cápsula*** de tejido conjuntivo. La cápsula posee dos capas bien definidas: una capa externa de fibroblastos y fibras colágenas y una capa interna con un componente celular de miofibroblastos (*fig. 20.2*). La contractilidad de los miofibroblastos ayudaría a resistir las variaciones de presión y volumen que pueden acompañar a las variaciones de la función renal. No obstante, su papel específico se desconoce. La cápsula se introduce a la altura del hilio para formar la cubierta de tejido conjuntivo del seno y se continúa con el conjuntivo que forma las paredes de los cálices renales y la pelvis renal (véase fig. 20.1).

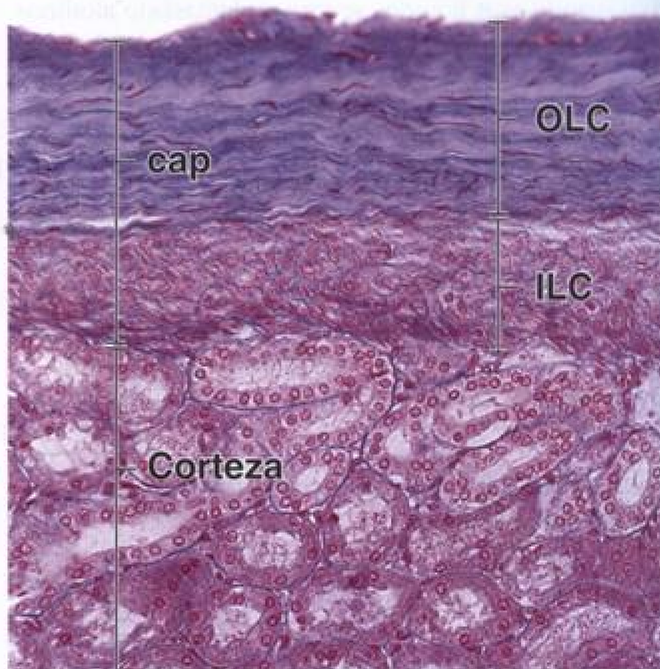


Fig. 20.2. Microfotografía de la cápsula de un riñón humano. En esta microfotografía de un corte teñido con Mallory-azán se ven la cápsula (*cap*) y parte de la corteza subyacente. La capa externa de la cápsula (*OLC*) está compuesta por tejido conjuntivo denso. Los fibroblastos en esta parte de la cápsula son relativamente escasos; sus núcleos aparecen como siluetas estrechas, alargadas y rojizas contra un fondo azul que corresponde a las fibras colágenas teñidas. La capa interna de la cápsula (*ILC*) está formada por una gran cantidad de miofibroblastos cuyos núcleos tienen un aspecto rojizo, redondeado o alargado según su orientación en el corte. Obsérvese que las fibras colágenas en esta capa son relativamente escasas y que los núcleos de los miofibroblastos son más abundantes que los de los fibroblastos de la capa externa de la cápsula. 180 ×.

Corteza y médula

El examen a simple vista de la superficie de corte de un riñón fresco hemiseccionado permite comprobar que su sustancia está dividida en dos regiones bien definidas:

- *Corteza*, que es la parte externa de color pardo rojizo.
- *Médula*, que es la parte interna mucho más pálida.

El color que se ve en la superficie de corte del riñón no fijado es un reflejo de la distribución de la sangre dentro del órgano. Más o menos el 90 a 95% de la sangre que pasa por los riñones está en la corteza y sólo el 5 al 10% está en la médula.

La corteza se caracteriza por tener corpúsculos renales y sus túbulos asociados

La corteza está compuesta por los ***corpúsculos renales***, junto con los ***túbulos contorneados y rectos de la nefrona***, los ***túbulos colectores***, los ***conductos colectores*** y una red vascular extensa. La nefrona es la unidad funcional básica del riñón y se describe más adelante. Los corpúsculos renales son estructuras esferoidales apenas visibles a simple vista. Constituyen el segmento inicial de la nefrona y poseen una red capilar singular denominada *glomérulo*.

El examen de un corte a través de la corteza, que sea perpendicular a la superficie del riñón, deja ver una serie de estriaciones verticales que parecen irradiarse desde la médula (véase fig. 20.1). Estas estriaciones son los ***rayos medulares*** (de Ferrein), llamados así en alusión a su aspecto, porque las estriaciones parecen emanar de la médula como si fueran rayos. Desde la médula hacia la corteza se proyectan unos 400 a 500 rayos medulares.

Cada rayo medular es una aglomeración de túbulos rectos y de conductos colectores

Cada rayo medular contiene ***túbulos rectos*** de las nefronas y ***conductos colectores***. Las regiones situadas entre los rayos medulares contienen los corpúsculos renales, los túbulos contorneados de las nefronas y los túbulos colectores. Estas regiones se conocen como *laberintos corticales*. Cada nefrona con su ***túbulo colector*** (que se comunica con un ***conducto colector*** en el rayo medular) forma un ***túbulo urinífero***.

La médula se caracteriza por tener túbulos rectos, conductos colectores y una red capilar especial, los vasos rectos

Los túbulos rectos de las nefronas y los conductos colectores continúan de la corteza a la médula. Están acompañados por una red capilar, los ***vasos rectos***, de disposición paralela a los diversos túbulos. Estos vasos forman la parte vascular del ***sistema intercambiador de contracorriente*** que regula la concentración de la orina.

A causa de su distribución y sus diferencias de longitud los túbulos de la médula en conjunto forman varias estructuras cónicas llamadas ***pirámides renales*** o ***medulares*** (de Malpighi). Por lo general en el riñón humano hay de 8 a 12 pirámides, pero puede haber hasta 18. Las bases de las pirámides están orientadas hacia la corteza mientras que sus vértices apuntan hacia el seno renal. Cada pirámide está dividida en una zona externa o ***médula externa*** (contigua a la corteza) y una zona interna o ***médula interna***. La médula externa se subdivide a su vez en una ***franja interna*** y una ***franja externa***. Esta división en zonas y franjas se ve bien en los cortes sagitales de las pirámides de especímenes frescos y constituye un reflejo de la ubicación de las distintas partes de la nefrona en diferentes alturas específicas dentro de las pirámides renales (*fig. 20.3*).

Las columnas renales son tejido cortical situado dentro de la médula

Los casquetes de tejido cortical que hay sobre las pirámides se extienden alrededor de las caras laterales de estas para formar las ***columnas renales*** (de Bertin). Aunque contienen los mismos componentes que el resto del tejido cortical, las columnas renales se consideran una parte de la médula. En efecto, la cantidad de tejido cortical es tan abundante que "se derrama" por los lados de la pirámide como una gran bocha de helado sobre un cucurucho que sobresale de sus bordes y entra en contacto con la superficie lateral.

El vértice de cada pirámide, llamado ***papila***, se proyecta dentro de un ***cáliz menor***, que es una extensión con forma de copa de la pelvis renal. La punta de la papila, también conocida como ***área cribosa*** o ***cribiforme***, está perforada por los orificios de desembocadura de los conductos colectores (*fig. 20.4*). Los cálices menores son ramificaciones de los dos o tres ***cálices mayores*** que a su vez son las divisiones principales de la pelvis renal (véase fig. 20.1).

Lóbulos y lobulillos renales

La cantidad de lóbulos en un riñón es igual a la cantidad de pirámides medulares

Cada pirámide medular y el tejido cortical asociado con su base y sus lados (la mitad de cada columna renal contigua) constituye un ***lóbulo*** del riñón. La organización lobular del riñón es conspicua en el feto en desarrollo (*fig. 20.5*). Cada lóbulo se ve como una convexidad en la superficie externa del órgano que suele desaparecer después del nacimiento. Sin embargo, las convexidades superficiales típicas del riñón fetal pueden persistir hasta la adolescencia y, en algunos casos,

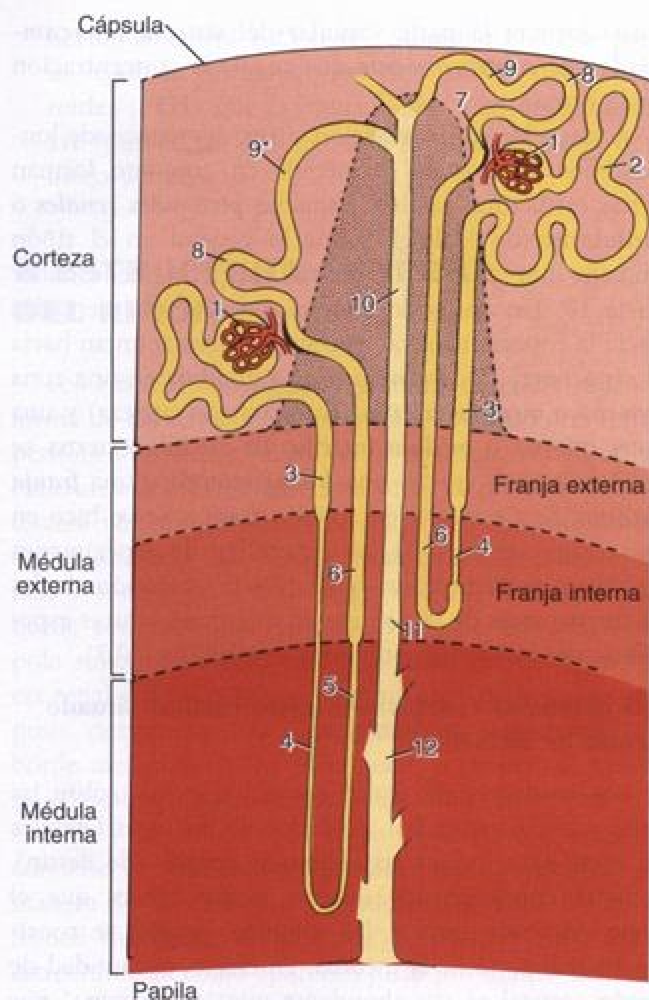


Fig. 20.3. Diagrama de dos tipos de nefronas en el riñón y sus sistemas de conductos colectores asociados. A la izquierda se ilustra una nefrona de asa larga y a la derecha una de asa corta. Se indica la posición relativa de la corteza, la médula, la papila y la cápsula. La región cónica invertida dentro de la corteza representa un rayo medular. Las partes de la nefrona están numeradas: *1*, corpúsculo renal (glomérulo y cápsula de Bowman); *2*, túbulo contorneado proximal; *3*, túbulo recto proximal; *4*, rama descendente delgada; *5*, rama ascendente delgada; *6*, rama ascendente gruesa (túbulo recto distal); *7*, mácula densa situada en la porción final de la rama ascendente gruesa; *8*, túbulo contorneado distal; *9*, túbulo de conexión; *9**, túbulo colector que forma un arco (túbulo colector arqueado); *10*, conducto colector cortical; *11*, conducto colector medular externo; *12*, conducto colector medular interno. (Modificada de Kriz W, Bankir L. A standard nomenclature for structures of the kidney. The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (IUPS). Kidney Int 1988;33: 1-7.)

hasta la madurez. El riñón humano tiene 8 a 18 lóbulos. Los riñones de algunos animales tienen una sola pirámide; estos riñones se clasifican como unilobulares, en contraste con el riñón multilobular de los seres humanos.

Un lobulillo consiste en un conducto colector y todas las nefronas que drena

Los lóbulos renales se subdividen en ***lobulillos*** que están formados por un rayo medular central y el tejido cortical circundante (*fig. 20.6* y lámina 71, fig. 1, p. 729). Aunque el centro o eje del lobulillo es fácil de identificar, los límites entre lobulillos contiguos no están marcados de manera nítida por tabiques de tejido conjuntivo. El concepto de lobulillo tiene un fundamento fisiológico importante; el rayo medular que contiene el conducto colector de un grupo de nefronas que drenan en él constituye la unidad secretora renal. Es el equivalente de un lobulillo o unidad secretora glandular.

La nefrona

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón

La nefrona es la unidad estructural y funcional fundamental del riñón (véase fig. 20.3) y en cada riñón humano hay alrededor de 2 millones de ellas. Las nefronas tienen a su cargo la producción de la orina y son los equivalentes de la porción secretora de otras glándulas. Los conductos colectores, los sitios en la que se produce la concentración definitiva de la orina, son análogos de los conductos excretores de las glándulas exocrinas que modifican la composición del producto de secreción. A diferencia de lo que ocurre con las glándulas exocrinas típicas, en las cuales las porciones secretora y excretora surgen de un solo brote epitelial, las nefronas y sus túbulos colectores se originan en primordios diferentes y recién después se conectan.

Organización general de la nefrona

La nefrona consiste en el corpúsculo renal y un sistema de túbulos

Como ya se mencionó, el ***corpúsculo renal*** constituye el comienzo de la nefrona. Está compuesto por un ***glomérulo***, que es un ovillejo capilar formado por 10 a 20 asas capilares, rodeado por una estructura epitelial bilaminar caliciforme llamada ***cápsula renal*** o ***cápsula de Bowman***. La cápsula de Bowman es la porción inicial de la nefrona donde la sangre que fluye a través de los capilares glomerulares se filtra para producir el ***ultrafiltrado glomerular***. Los capilares glomerulares reciben la sangre desde una ***arteriola aferente*** y la envían a una ***arteriola eferente*** que luego se ramifica para formar una red capilar nueva que irriga los túbulos renales. El sitio donde la arteriola aferente entra y la arteriola eferente sale a través de la hoja parietal de la cápsula de Bowman recibe el nombre de ***polo vascular***. En el lado opuesto del corpúsculo renal está el ***polo uri-***

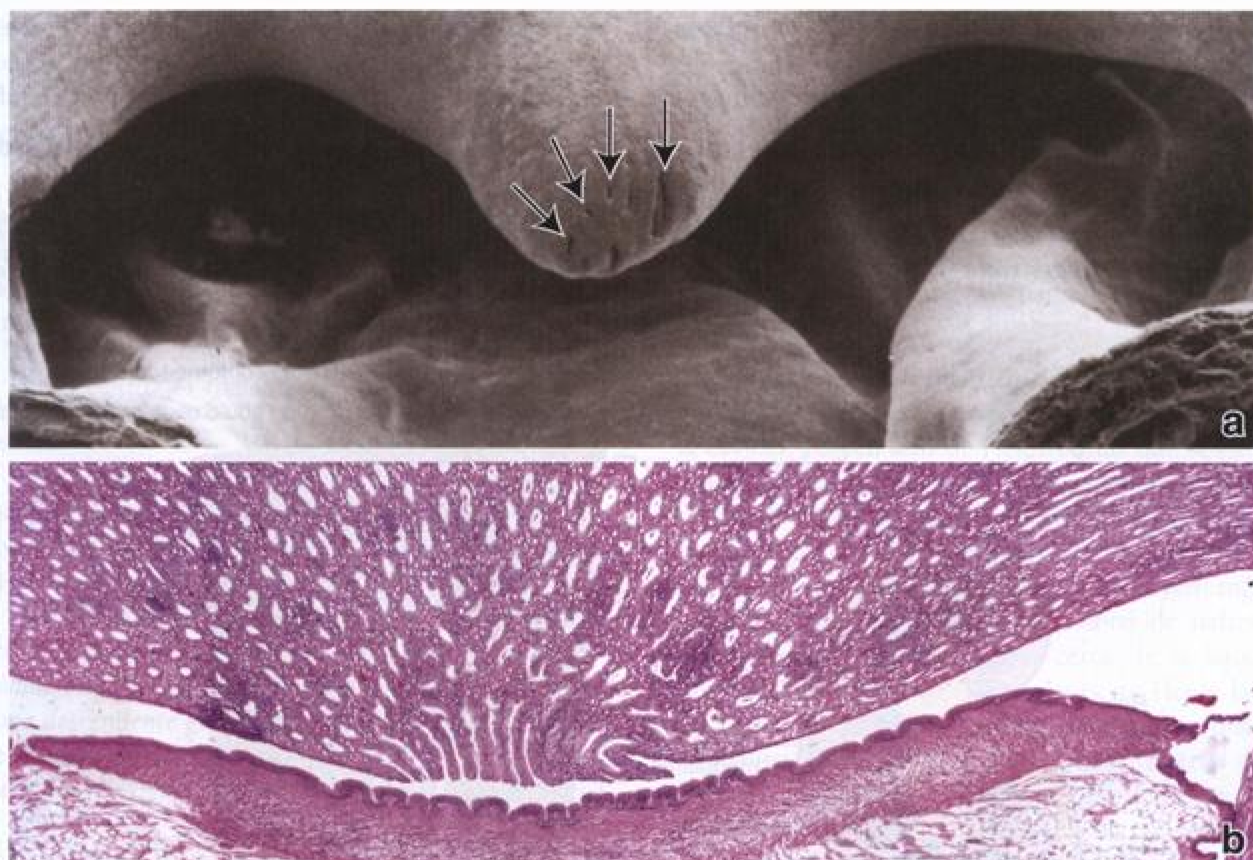


Fig. 20.4. **Papila y cáliz renales. a.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra la estructura cónica que corresponde a la papila renal que se proyecta dentro del cáliz renal. El vértice de la papila contiene los orificios (*flechas*) de desembocadura de los conductos colectores (de Bellini). Estos conductos llevan la orina desde las pirámides hasta los cálices menores. La superficie de la papila que posee los orificios recibe el nombre de área cribosa. (Gentileza de C. Craig Tisher.) **b.** Microfotografía de un corte de la papila teñido con H-E en la que se ve la porción distal de los conductos colectores que se abren en el cáliz menor. 120 ×.

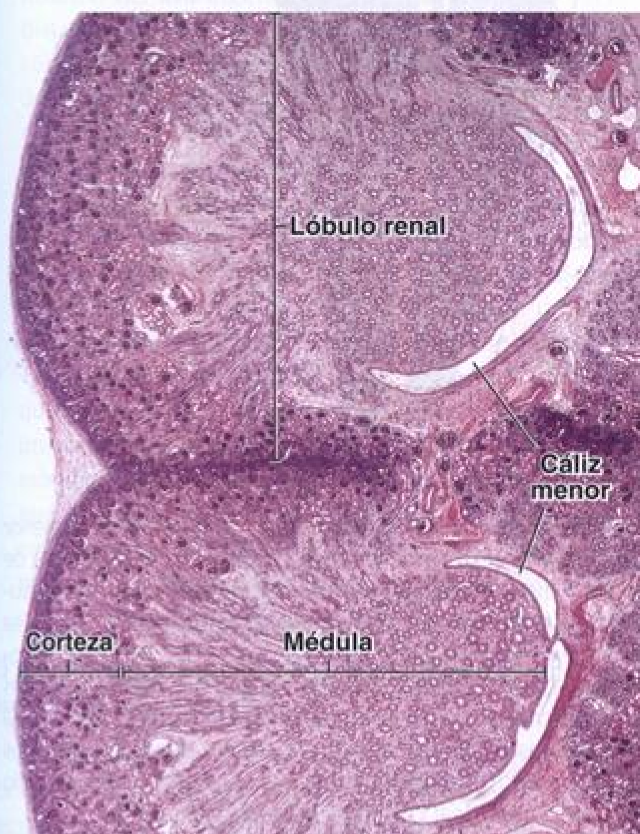


Fig. 20.5. Microfotografía de riñón fetal. En esta microfotografía de un corte de riñón fetal humano teñido con H-E se ven la corteza, la médula y dos pirámides asociadas. Obsérvese que cada convexidad de la superficie corresponde a un lóbulo renal. Durante la vida posnatal estas convexidades lobulares desaparecen y el riñón adquiere una superficie lisa. 30 ×.

nario, donde comienza el túbulo contorneado proximal (véase fig. 20.6).

Las demás partes de la nefrona (partes tubulares) que siguen desde la cápsula de Bowman son:

- ***Segmento grueso proximal***, compuesto por el ***túbulo contorneado proximal*** (***pars convoluta***) y el ***túbulo recto proximal*** (***pars recta***).
- ***Segmento delgado***, que forma la parte delgada del asa de Henle.
- ***Segmento grueso distal***, compuesto por el ***túbulo recto distal*** (***pars recta***) y el ***túbulo contorneado distal*** (***pars convoluta***).

El túbulo contorneado distal se comunica con el túbulo colector, con frecuencia a través de un ***túbulo de***

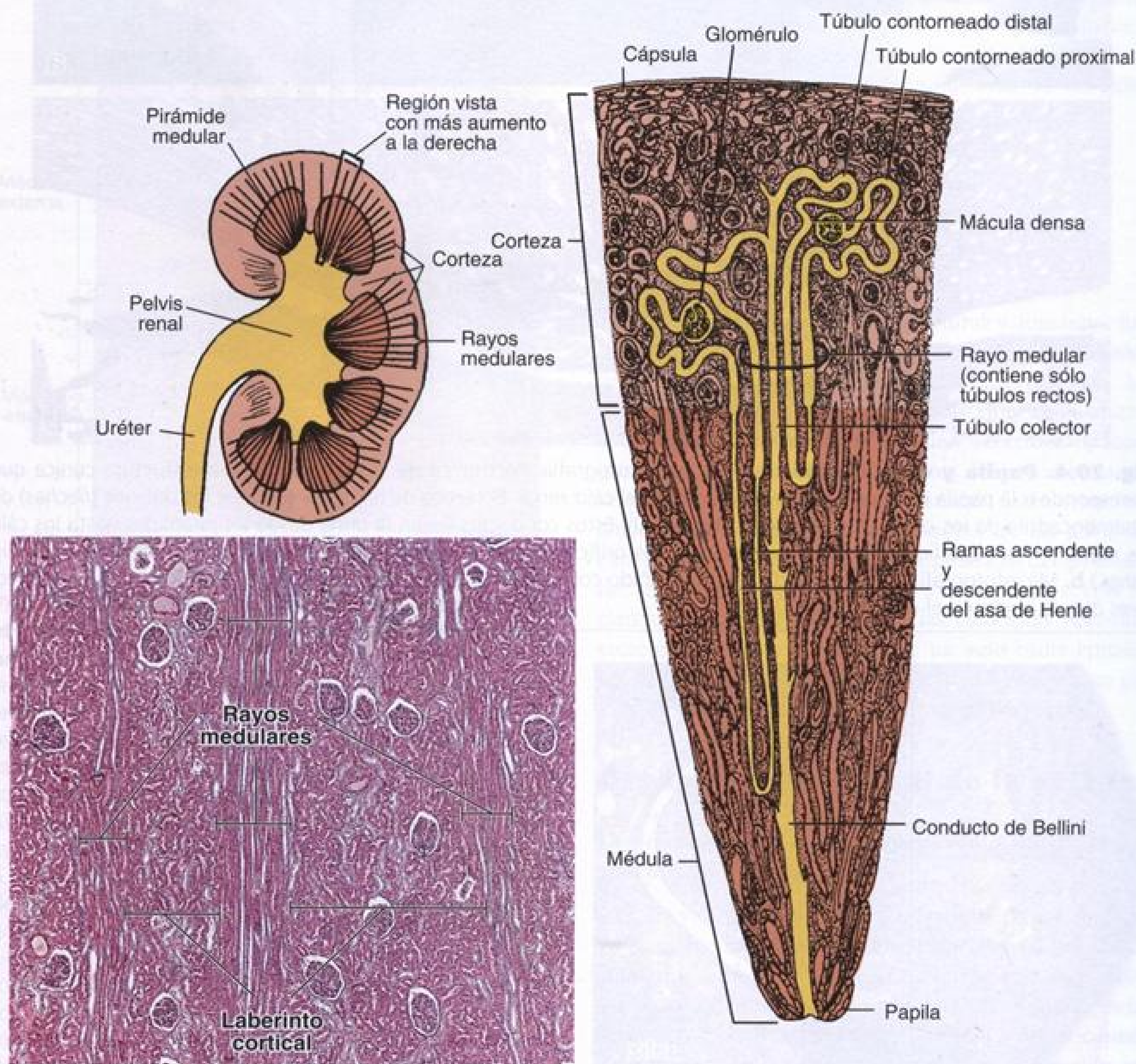


Fig. 20.6. Diagramas y microfotografía de un riñón humano adulto. El *diagrama* del *cuadrante superior izquierdo* corresponde a un riñón humano adulto hemiseccionado que se muestra con fines de orientación. El *diagrama* de la *derecha* corresponde a un aumento mayor de una porción del riñón que destaca la relación de dos nefronas y sus túbulos y conductos colectores (*en amarillo*) con la corteza y la médula. La nefrona superior (una nefrona mediocortical) se extiende sólo por una corta distancia dentro de la médula y tiene un segmento delgado corto en el asa de Henle. La nefrona inferior (una nefrona yuxtamedular) posee un asa de Henle larga que se introduce profundamente en la médula. Ambas nefronas drenan en túbulos colectores dentro del rayo medular. La microfotografía muestra un corte de la corteza. Está organizada en una serie de rayos medulares que contienen túbulos rectos y túbulos colectores y entre ellos los laberintos corticales que contienen los corpúsculos renales y sus túbulos contorneados proximales y distales asociados. Un lobulillo renal consiste en un rayo medular como su centro y la mitad del laberinto cortical contiguo de cada lado. 60 ×.

conexión, para formar así el ***túbulo urinífero***, o sea la nefrona más el túbulo colector (véase fig. 20.3).

Túbulos de la nefrona

Los segmentos tubulares de la nefrona se designan según el trayecto que adoptan (contorneado o recto), según la ubicación (proximal o distal) y según el espesor de la pared (delgado o grueso)

A partir de la cápsula de Bowman los segmentos secuenciales de la nefrona consisten en los túbulos siguientes:

- ***Túbulo contorneado proximal***, que se origina en el polo urinario de la cápsula de Bowman. Sigue un curso muy tortuoso o contorneado y luego entra en el rayo medular para continuar como túbulo recto proximal.
- ***Túbulo recto proximal***, que se conoce también como ***rama descendente gruesa*** del asa de Henle y desciende hacia la médula.
- ***Rama descendente delgada del asa de Henle***, que es la continuación del túbulo recto proximal dentro de la médula. Describe un asa y retorna hacia la corteza.
- ***Rama ascendente delgada del asa de Henle***, que es la continuación de la rama descendente delgada después de describir su asa.
- ***Túbulo recto distal***, también conocido como ***rama ascendente gruesa del asa de Henle***, que es la continuación del asa ascendente delgada. El túbulo recto distal asciende a través de la médula y entra en la corteza en el rayo medular para alcanzar la vecindad de su corpúsculo renal de origen. Luego el túbulo recto distal abandona el rayo medular y entra en contacto con el polo vascular del corpúsculo renal que le dio origen. En este sitio las células epiteliales tubulares contiguas a la arteriola aferente del glomérulo se modifican para formar la ***mácula densa***. Después el túbulo distal abandona la región del corpúsculo y se convierte en túbulo contorneado distal.
- ***Túbulo contorneado distal***, que es menos tortuoso que el túbulo contorneado proximal; por lo tanto, en un corte del laberinto cortical hay menos siluetas de túbulos distales que de túbulos proximales. Por último, el túbulo contorneado distal desemboca en un conducto colector de un rayo medular a través de un ***túbulo colector arciforme*** o de un túbulo más corto que se llama simplemente ***túbulo de conexión***.

El asa de Henle constituye toda la porción con forma de U de una nefrona

El túbulo recto proximal, la rama descendente delgada con su asa, la rama ascendente delgada y el túbulo recto distal en conjunto reciben el nombre de ***asa de Henle***. En algunas nefronas los segmentos delgados descendente y ascendente son muy cortos; por lo tanto, el asa puede estar formada por el túbulo recto distal.

Tipos de nefronas

De acuerdo con la ubicación de sus corpúsculos renales en la corteza se describen varios tipos de nefronas (véase fig. 20.3):

- ***Nefronas subcapsulares*** o ***corticales***, que tienen sus corpúsculos renales ubicados en la parte externa de la corteza. Poseen asas de Henle cortas que se extienden sólo hasta la zona externa de la médula. Son las nefronas típicas ya comentadas, en las que el asa aparece a la altura del túbulo recto distal.
- ***Nefronas yuxtamedulares***, que constituyen más o menos un octavo de la cantidad total de nefronas. Sus corpúsculos renales están cerca de la base de una pirámide medular. Tienen asas de Henle largas y segmentos delgados ascendentes largos que se extienden profundamente en la región interna de la pirámide. Estas características estructurales son indispensables para el mecanismo de concentración de la orina, que se describe más adelante.
- ***Nefronas intermedias*** o ***mediocorticales***, que tienen sus corpúsculos renales en la región media de la corteza. Sus asas de Henle son de una longitud intermedia.

Túbulos y conductos colectores

Los túbulos colectores comienzan en el laberinto cortical en la forma de ***túbulos de conexión*** o de ***túbulos colectores arciformes*** y siguen hasta el rayo medular, donde se unen a los ***conductos colectores***. Los conductos colectores de la corteza reciben el nombre de ***conductos colectores corticales***. Cuando estos conductos alcanzan la médula pasan a llamarse ***conductos colectores medulares***. Estos conductos continúan su trayecto hacia el vértice de la pirámide, donde confluyen en conductos colectores más grandes (de hasta 200 μm de diámetro), llamados ***conductos papilares*** (***conductos de Bellini***), que se abren en un cáliz menor (véase fig. 20.4). La región de la papila que contiene los orificios de desembocadura de estos conductos colectores se conoce como ***área cribosa***.

En resumen, el aspecto macroscópico del parénquima renal refleja la estructura de la nefrona. El corpúsculo renal y los túbulos contorneados proximal y distal están todos en los laberintos corticales y forman su sustancia. Las porciones de los túbulos rectos proximal y distal y las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle en la corteza están en los rayos medulares y forman su mayor parte. Las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle están siempre en la médula. En consecuencia, la organización

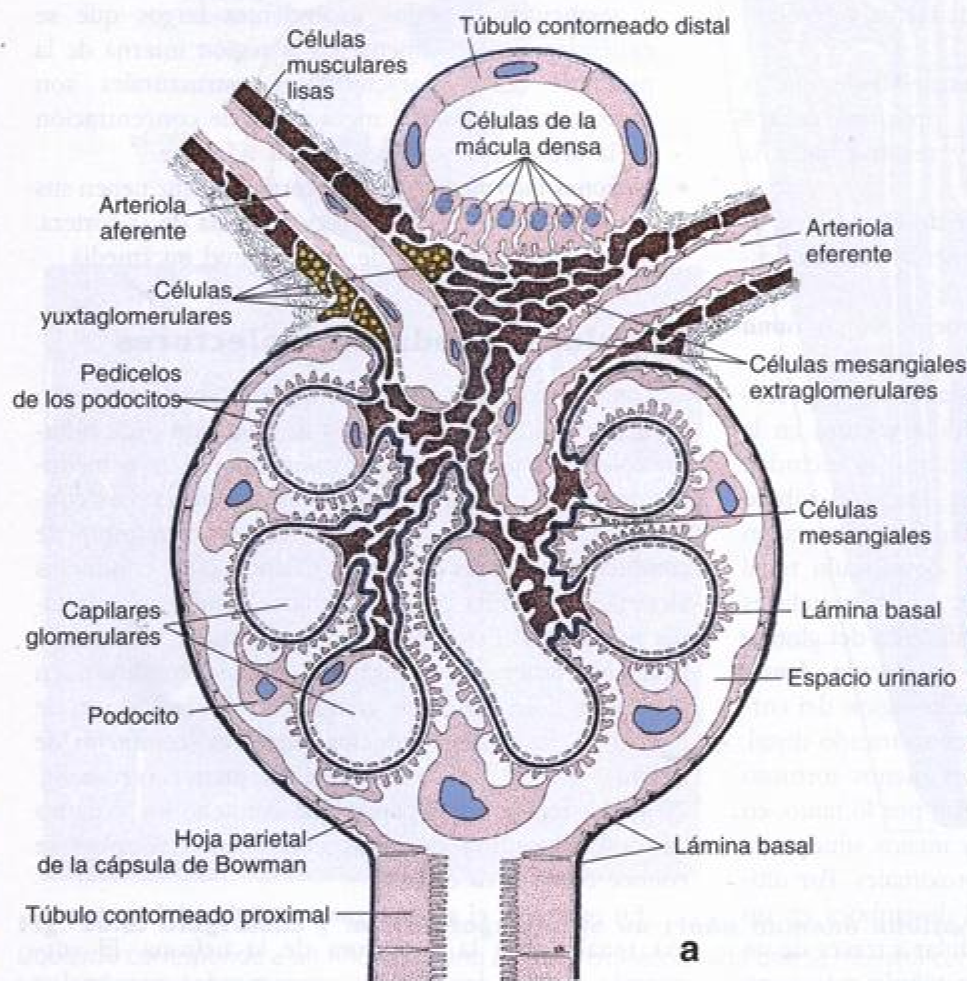
de las nefronas (y de los túbulos y conductos colectores) es la causa del aspecto característico de la superficie de corte del riñón, como se puede ver en la figura 20.6.

Aparato de filtración del riñón

El corpúsculo renal contiene el aparato de filtración del riñón

El corpúsculo renal es esferoidal y tiene un diámetro promedio de 200 μm. Consiste en un ovillejo capilar glomerular y las hojas epiteliales visceral y parietal de la cápsula de Bowman circundante (*figs. 20.7* y *20.8*). El aparato de filtración, encerrado por la hoja parietal de la cápsula de Bowman, tiene tres componentes:

- ***Endotelio de los capilares glomerulares***, que posee numerosas fenestraciones (*fig. 20.9*). Estas fenestraciones son mayores (70 a 90 nm de diámetro), más abundantes y de contornos más irregulares que las fenestraciones de otros capilares. Además, el diafragma que cierra las fenestraciones en otros capilares falta en los capilares glomerulares. Las células endoteliales de los capilares glomerulares poseen una gran cantidad de canales acuosos de acuaporina 1 (AQP-1) que permiten el movimiento rápido del agua a través del epitelio.
- ***Membrana basal glomerular*** (*GBM*), una lámina basal gruesa (300 a 350 nm) que es el producto conjunto del endotelio y los podocitos, las células de la hoja visceral de la cápsula de Bowman. A causa de su espesor se destaca muy bien en los cortes histológicos teñidos con la técnica del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) (véase fig. 1.3). La GBM es el componente principal de la barrera de filtración.



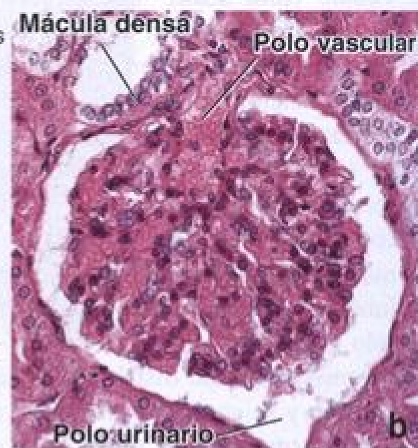


Fig. 20.7. Estructura del corpúsculo renal. a. Este diagrama esquemático ilustra la organización del corpúsculo renal y las estructuras con las que se relaciona en los polos vascular y urinario. Las células mesangiales están asociadas con el endotelio capilar y la membrana basal glomerular. Las células de la mácula densa del túbulo distal aparecen en una asociación estrecha con las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente y las células mesangiales extraglomerulares. (Modificada de Kriz W, Sakai T. Morphological aspects of glomerular function. En: Nephrology: Proceedings of the Tenth International Congress of Nephrology. Londres: Bailliere-Tindall, 1987.) **b.** Microfotografía de un corte teñido con H-E en el que se ve un corpúsculo renal. La mácula densa está muy cerca del polo vascular. 160 ×.

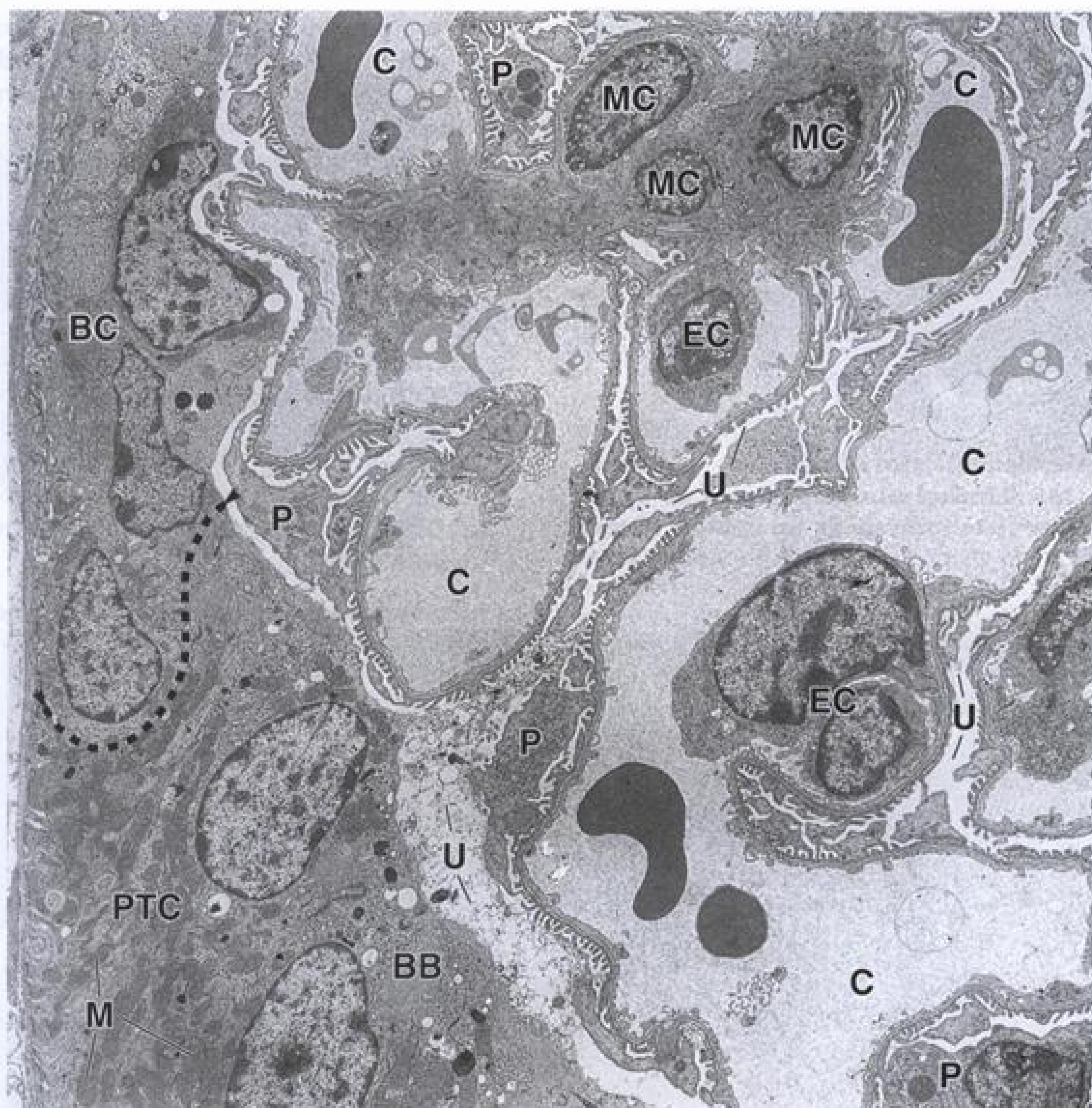


Fig. 20.8. Microfotografía electrónica de transmisión de un glomérulo en la región del polo urinario. Las regiones nuclear y perinuclear de las células endoteliales (*EC*) que tapizan los capilares glomerulares (*C*) protruyen dentro de la luz vascular. En la superficie externa de los capilares están las prolongaciones de los podocitos (*P*). Por fuera de los podocitos está el espacio urinario (*U*). La cápsula de Bowman (*BC*) aparece a la izquierda; a la altura de la *línea de puntos* (señalada por las *puntas de flecha*) se continúa con las células del túbulo contorneado proximal (*PTC*). Obsérvese la gran cantidad de mitocondrias (*M*) en la región basal de estas células y el ribete en cepillo (*BB*) en la superficie apical en contacto con el espacio urinario. Cerca del *ángulo superior derecho* de la microfotografía aparecen los núcleos de tres células mesangiales (*MC*) contiguas. 4 700 ×.

- ***Hoja visceral de la cápsula de Bowman***, que contiene células especializadas llamadas ***células epiteliales viscerales*** o ***podocitos***. Estas células emiten prolongaciones alrededor de los capilares glomerulares (*fig. 20.10* y lámina 72, fig. 3, p. 731). Los podocitos surgen durante la embriogénesis de uno de los extremos ciegos de la nefrona en desarrollo mediante la invaginación del extremo del túbulo para formar una estructura calicial bilaminar. La capa celular interna, es decir la capa celular visceral, está yuxtapuesta a la red capilar, el glomérulo, que se forma en este sitio. La capa externa de estas células, o sea la capa parietal, da origen al epitelio simple plano de la cápsula de Bowman. La estructura caliciforme al final se cierra para formar el corpúsculo esferoidal que contiene el glomérulo. Conforme se diferencian, los podocitos extienden prolongaciones alrededor de los capilares de las que surgen abundantes prolongaciones secundarias y terciarias, estas últimas denominadas ***pedicelos***. Los pedicelos se interdigitan con los pedicelos de podocitos vecinos, un fenómeno que se comprueba claramente con el microscopio electrónico de barrido (MEB) (*fig. 20.11*). Los espacios alargados entre los pedicelos interdigitados, que se cono-

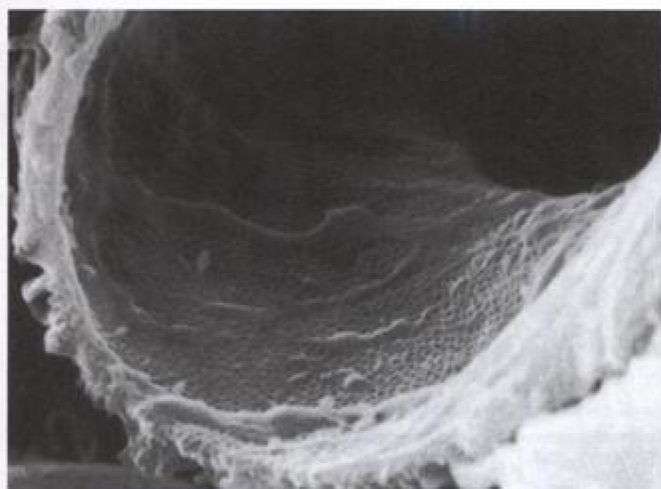


Fig. 20.9. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie interna de un capilar glomerular. En la pared del capilar aparecen crestas horizontales formadas por el citoplasma de la célula endotelial. En el resto de la superficie hay fenestraciones abundantes que se ven como siluetas redondeadas y ovales oscuras. 5 600 ×. (Gentileza de C. Craig Tisher.)

cen como ***ranuras de filtración***, tienen unos 25 nm de ancho y permiten que el ultrafiltrado de la sangre se introduzca en el espacio de Bowman. Los pedicelos poseen ***filamentos de actina*** abundantes que se cree que regulan el tamaño y la permeabilidad de las ranuras de filtración. Un factor adicional que puede tener influencia sobre el paso de sustancias a través de las ranuras de filtración es la presencia de una membrana delgada semejante al diafragma de las fenestraciones capilares. Esta membrana, llamada ***membrana de la ranura de filtración***, se extiende de un borde a otro de las ranuras (*fig. 20.12, detalle*). En consecuencia, el aparato de filtración puede describirse como una ***barrera semipermeable*** que tiene dos capas celulares discontinuas a ambos lados de una capa extracelular continua, la lámina basal.

La membrana basal glomerular actúa como una barrera física y un filtro iónico selectivo

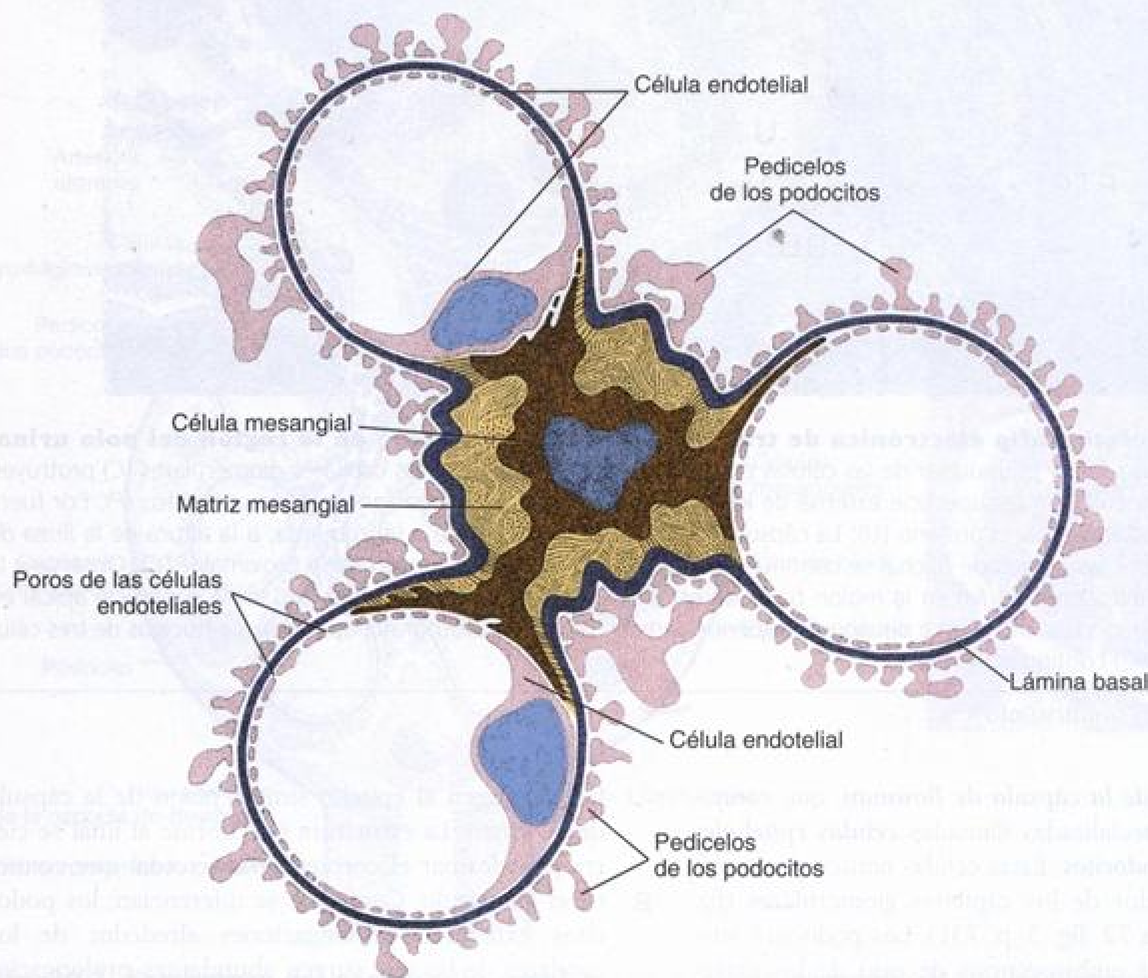


Fig. 20.10. Diagrama esquemático de la relación entre las células mesangiales intraglomerulares y los capilares glomerulares. La célula mesangial y su matriz circundante están encerradas por la lámina basal de los capilares glomerulares. Obsérvese que las células mesangiales están en el mismo compartimiento que el endotelio y que pueden estar en asociación estrecha tanto con la lámina basal como con las células endoteliales. (Modificada de Sakai T, Kriz W. The structural relationship between mesangial cells and basement membrane of the renal glomerulus. Anat Embryol 1987;176:373-386.)

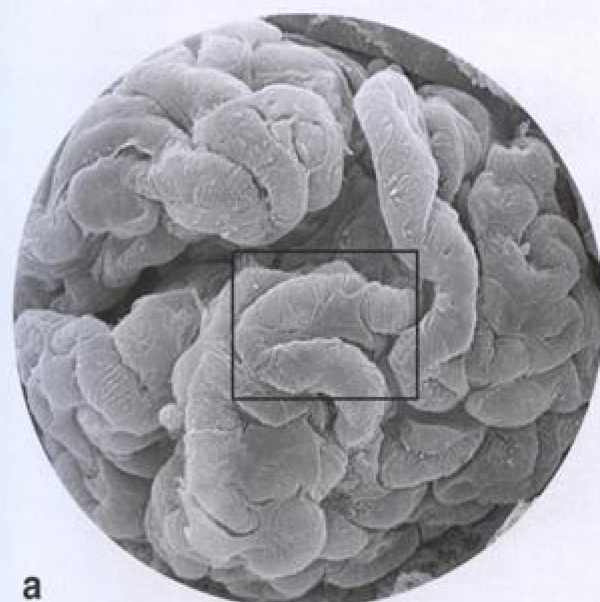


Fig. 20.11. Microfotografía electrónica de barrido de un glomérulo. a. Imagen de poco aumento que muestra el trayecto tortuoso de los capilares glomerulares cubiertos por los podocitos. 700 ×. **b.** Aumento mayor de la región incluida en el *rectángulo* de **a**. Obsérvese que el podocito y sus prolongaciones abrazan la pared del capilar. Las prolongaciones primarias (*1°*) del podocito dan origen a prolongaciones secundarias (*2°*) que a su vez dan origen a los pedicelos. El espacio entre los pedicelos interdigitados es la llamada ranura de filtración. 14 000 ×. **Detalle.** Este aumento mayor de la región contenida dentro del *rectángulo* permite ver bien las ranuras de filtración y comprobar que los pedicelos alternantes pertenecen a la prolongación secundaria de una célula, mientras que los pedicelos interpuestos pertenecen a la célula contigua. 6 000 ×.

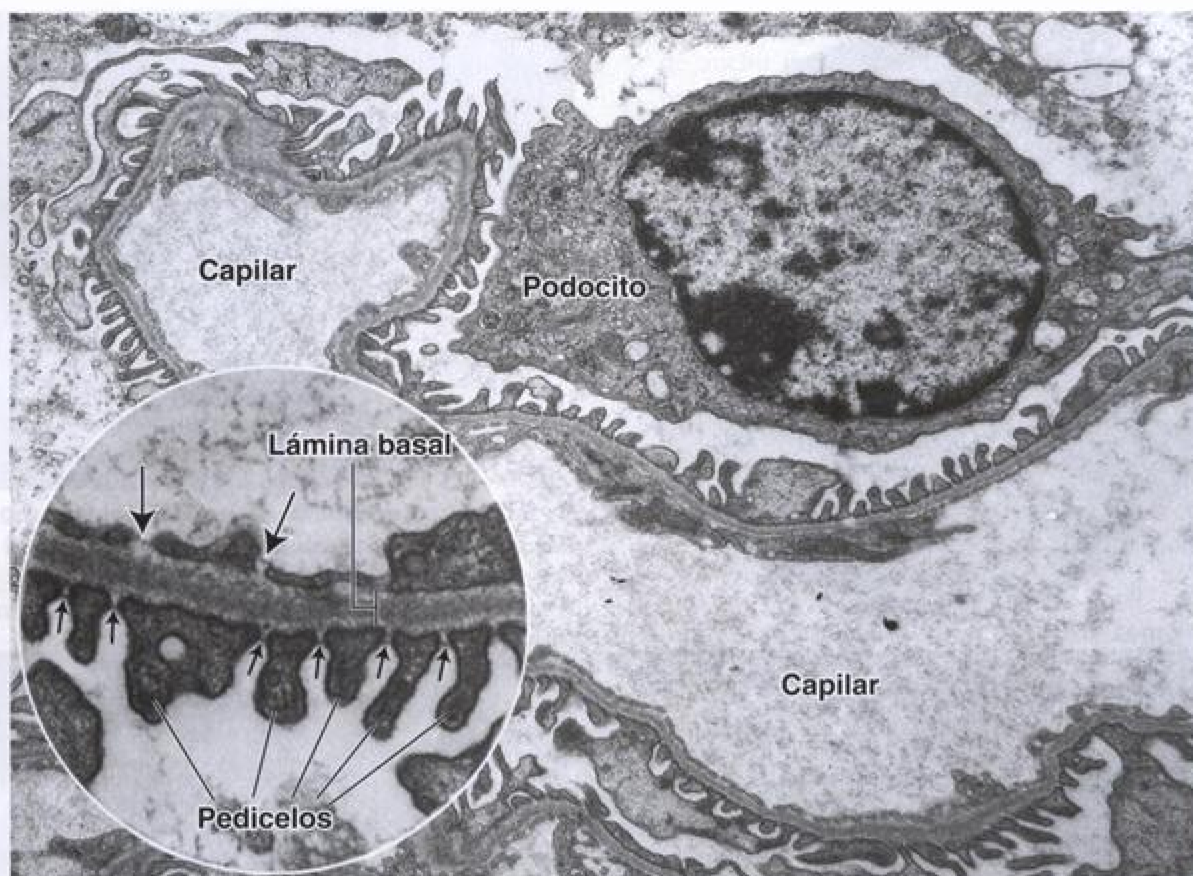


Fig. 20.12. Microfotografía electrónica de transmisión de un capilar glomerular y un podocito contiguo. Los pedicelos de los podocitos están apoyados sobre la lámina basal contigua al endotelio capilar y, en conjunto, los tres componentes –endotelio capilar, lámina basal y podocito– forman un aparato de filtración. 5 600 ×. **Detalle.** Las *flechas grandes* señalan las fenestraciones en el endotelio. Al otro lado de la lámina basal están los pedicelos de los podocitos. Obsérvese la membrana de la ranura de filtración (*flechas pequeñas*) en los espacios entre pedicelos contiguos. 12 000 ×.

La membrana basal glomerular (GBM) contiene colágeno de tipo IV, sialoglucoproteínas y otras glucoproteínas no colágenas (p. ej., laminina, fibronectina, entactina), así como proteoglucanos y glucosaminoglucanos, en particular heparán sulfato (*fig. 20.13*). Estos componentes están localizados en sitios particulares de la GBM:

- La ***lámina rara externa***, contigua a los pedicelos de los podocitos. Tiene una abundancia particular de polianiones, como el heparán sulfato, que impiden de manera específica el paso de moléculas con carga negativa.
- La ***lámina rara interna***, contigua al endotelio capilar. Sus características moleculares son semejantes a las de la lámina rara externa.
- La ***lámina densa***, la porción superpuesta de las dos láminas basales, emparedada entre las láminas raras. Contiene colágeno de tipo IV organizado en una red que actúa como un filtro físico. La laminina y otras proteínas que hay en las láminas raras interna y externa participan en la adhesión de las células endoteliales y los podocitos a la GBM.

La GBM restringe el movimiento de partículas, por lo general proteínas, mayores de 70 000 daltons o 3,6 nm de radio, como por ejemplo la albúmina o la hemoglobina. Aunque la albúmina no es un componente habitual, a veces se puede encontrar en la orina, lo que indica que el tamaño de esta proteína es cercano al tamaño del poro efectivo de la barrera de filtración. Los glucosaminoglucanos polianiónicos de las láminas raras restringen el movimiento de partículas y moléculas aniónicas a través de la GBM, incluso de las de menos de 70 000 daltons. A pesar de la capacidad de restricción proteica que tiene la barrera de filtración, varios gramos de proteínas la atraviesan a diario. Estas proteínas se reabsorben por endocitosis en el túbulo contorneado proximal. La presencia de cantidades significativas de albúmina o hemoglobina en la orina (***albuminuria*** o ***hemoglobinuria***) indica una lesión física o funcional de la GBM. En estos casos (p.

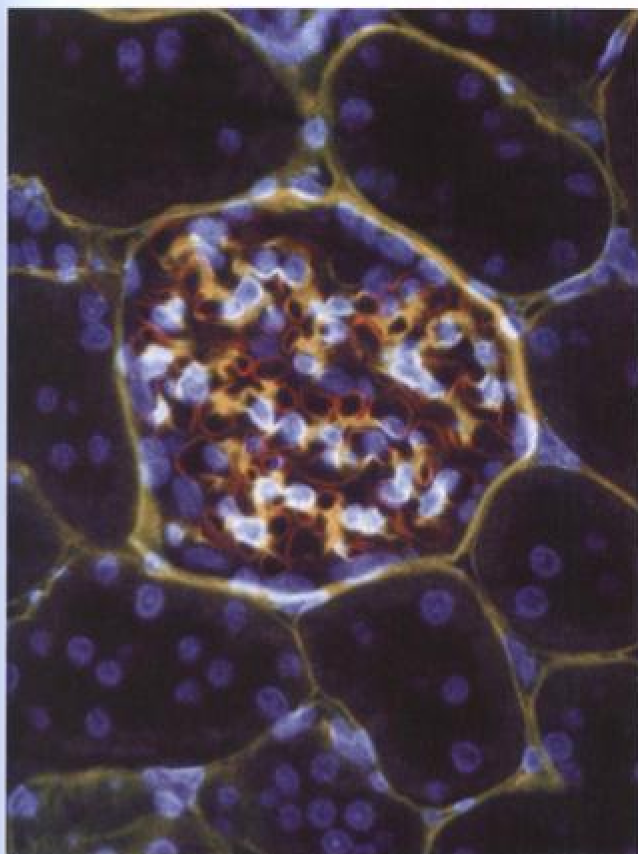


Fig. 20.13. Glomérulo visto con inmunofluorescencia. Esta microfotografía con exposición triple es del glomérulo de una rata adulta normal inmunoteñido con dos anticuerpos diferentes. Un anticuerpo reconoce componentes extracelulares específicos como el proteoglucano de heparán sulfato de la membrana basal (BM-HSPG, marcado con rodamina). El otro anticuerpo reconoce el proteoglucano de condroitín sulfato de la membrana basal (BM-CSPG, marcado con fluoresceína). Dado que se trata de una microfotografía de exposición triple, donde las dos marcas fluorescentes se codistribuyen exactamente aparece un color amarillo. La fluorescencia azul corresponde a la tinción de contraste de los núcleos con el colorante nuclear de Hoechst. La microfotografía demuestra que hay una compartimentación con respecto a las poblaciones de proteoglucanos glomerulares. La membrana basal capilar glomerular está compuesta exclusivamente por BM-HSPG, mientras que la matriz mesangial (*en amarillo*) contiene tanto BM-HSPG como BM-CSPG. La cápsula de Bowman parece haber sido teñida intensamente sólo por los anticuerpos contra el BM-CSPG. 360 ×. (Gentileza del Dr. Kevin J. McCarthy.)

ej., ***nefropatía diabética***), la cantidad de sitios aniónicos, en especial en la lámina rara externa, está muy disminuida.

Los estrechos poros alargados que forman los pedicelos y las membranas de las ranuras de filtración también actúan como barreras físicas al flujo de volumen y a la difusión libre. Es probable que las glucoproteínas de la membrana de la ranura de filtración y del glucocáliz de los pedicelos actúen de manera similar a la de los glucosaminoglucanos de las láminas raras de la GBM. Por último, las fenestraciones del endotelio capilar restringen la salida desde los capilares de las células sanguíneas y de los otros elementos figurados de la sangre. Además de las barreras estructurales, la velocidad del flujo y la presión de la sangre en los capilares glomerulares también ejercen un efecto sobre la función de filtración del corpúsculo renal.

La hoja parietal de la cápsula de Bowman está formada por un epitelio simple plano

La ***hoja parietal de la cápsula de Bowman*** contiene ***células epiteliales parietales*** que forman un epitelio simple plano. En el polo urinario del corpúsculo renal se continúa con el epitelio cúbico del túbulo contorneado proximal (véanse figs. 20.7 y 20.8).

El espacio entre las hojas visceral y parietal de la cápsula de Bowman recibe el nombre de ***espacio urinario*** o ***espacio de Bowman*** (véase fig. 20.8). Es el receptáculo para el ultrafiltrado producido por el aparato de filtración del corpúsculo renal. A la altura del polo urinario del corpúsculo renal el espacio urinario está en continuidad con la luz del túbulo contorneado proximal.

Mesangio

El corpúsculo renal contiene un grupo celular adicional que consiste en las ***células mesangiales***. Estas células y su matriz extracelular constituyen el ***mesangio***, que es muy obvio en el pedículo vascular del glomérulo y en los intersticios que hay entre los capilares glomerulares contiguos. Las células mesangiales tienen una posición similar a la de los podocitos porque están encerradas por la lámina basal de los capilares glomerulares (véase fig. 20.10). Las células mesangiales no están confinadas enteramente dentro del corpúsculo renal; algunas se encuentran afuera del corpúsculo a lo largo del polo vascular, donde también reciben el nombre de ***células mesangiales extraglomerulares*** o ***células lacis*** y forman parte del denominado ***aparato yuxtaglomerular*** (véase fig. 20.7).

Aunque no se conocen bien todas las funciones de las células mesangiales, se han demostrado las siguientes:

- ***Fagocitosis***. Las células mesangiales eliminan de la GBM residuos atrapados y proteínas aglomeradas, con lo que mantienen el filtro glomerular libre de detritos.
- ***Sostén estructural***. Las células mesangiales proveen sostén a los podocitos en las regiones donde la membrana basal epitelial falta o es incompleta.
- ***Secreción***. Las células mesangiales sintetizan y secretan una variedad de moléculas entre las que

Recuadro 20.2 Consideración clínica: análisis de orina

El análisis de orina es una parte importante del examen de los pacientes en quienes se sospecha una enfermedad renal (nefropatía). Una parte de este análisis es la determinación de la cantidad de proteína excretada en la orina. La excreción excesiva de proteínas, o sea la ***proteinuria*** (albuminuria), es un signo clínico relevante de nefropatía. Con la orina normalmente se excretan menos de 150 mg de proteínas por día. Aunque el exceso de proteínas en la orina casi siempre indica enfermedad renal, el ejercicio muy intenso (como el aerobismo) o la deshidratación grave pueden producir proteinuria en personas sin trastornos renales.

figuran la interleucina 1 (IL-1) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que desempeñan un papel central en la respuesta a la lesión glomerular.

Se cree que la función primaria de las células mesangiales es limpiar la GBM. Clínicamente se ha comprobado que las células mesangiales proliferan en ciertas enfermedades renales (nefropatías) en las que cantidades anormales de proteínas y de complejos proteicos quedan atrapadas en la membrana basal. Las células mesangiales son contráctiles, por lo que también desempeñarían algún papel en la regulación del flujo sanguíneo glomerular.

Desde el punto de vista embriológico las células mesangiales y las células yuxtaglomerulares (que se comentan más adelante) derivan de precursores de células musculares lisas. Si bien las células mesangiales son claramente fagocíticas, son poco habituales en el sentido de que no derivan de las células precursoras normales del sistema fagocítico mononuclear, o sea, los monocitos circulantes.

Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular comprende la mácula densa, las células yuxtaglomerulares y las células mesangiales extraglomerulares

En contigüidad directa con las arteriolas aferente y eferente y junto a algunas células mesangiales extraglomerulares en el polo vascular del corpúsculo renal está la porción terminal del túbulo recto distal de la nefrona. En este sitio la pared del túbulo contiene células que forman la denominada ***mácula densa***. Con el microscopio óptico las células de la mácula densa se distinguen porque son más estrechas y por lo general más altas que las otras células del túbulo distal (véase figs. 20.7a y b). Los núcleos de estas células están muy juntos, incluso hasta el grado de aparecer parcialmente superpuestos, de ahí el nombre "mácula densa".

En esta misma región las células musculares lisas de la arteriola aferente (y, a veces, de la arteriola eferente) contigua están modificadas. Contienen gránulos de secreción y sus núcleos son esferoidales, a diferencia del núcleo alargado típico de las células musculares lisas. Estas ***células yuxtaglomerulares*** (véase fig. 20.7) necesitan tinciones especiales para que se vean sus vesículas de secreción en la microscopia óptica.

El aparato yuxtaglomerular regula la tensión arterial mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En algunas situaciones fisiológicas (ingesta reducida de sodio) o patológicas (disminución del volumen sanguíneo circulante por hemorragia o baja perfusión renal por compresión de las arterias renales) las células yuxtaglomerulares activan el ***sistema renina-angiotensina-aldosterona***. Este sistema desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del sodio

Recuadro 20.3 Correlación clínica: sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensión

Durante muchos años los cardiólogos y los nefrólogos sospecharon que la ***hipertensión esencial crónica***, la forma más común de hipertensión, estaba relacionada de alguna manera con una anomalía del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, en los pacientes afectados por esta enfermedad la concentración de renina en la orina de 24 horas solía ser normal. Recién cuando se demostró que un factor en el veneno de una serpiente sudamericana era un poderoso inhibidor de la ACE pulmonar los investigadores contaron con una pista sobre la causa de la hipertensión esencial crónica y una nueva serie de fármacos con los que tratar esta enfermedad frecuente.

En la actualidad se cree que la "lesión" en la hipertensión esencial crónica es la producción excesiva de angiotensina II en los pulmones. El desarrollo de los denominados ***inhibidores de la ACE*** –captopril, enalapril y derivados del factor tóxico ofídico relacionados– ha revolucionado el tratamiento de la hipertensión esencial crónica. Estos fármacos antihipertensivos no causan los efectos colaterales con frecuencia peligrosos de los diuréticos y los β-bloqueantes, que antes eran los productos farmacológicos más usados para el control de esta enfermedad.

y la hemodinámica renal. Los gránulos de las células yuxtaglomerulares contienen una aspartil proteasa, llamada ***renina***, que es sintetizada, almacenada y secretada hacia la sangre por estas células musculares lisas modificadas. En la sangre la renina cataliza la hidrólisis de una α_2-globulina circulante, el ***angiotensinógeno***, para producir el decapéptido ***angiotensina I***. Luego:

- La angiotensina I es convertida en el octapéptido activo ***angiotensina II*** por la ***enzima convertidora de angiotensina*** (***ACE***) que hay en las células endoteliales de los capilares pulmonares.
- La angiotensina II estimula la síntesis y la liberación de la hormona ***aldosterona*** desde la ***zona glomerular de la corteza suprarrenal***.
- La aldosterona, a su vez, actúa sobre los conductos colectores para aumentar la reabsorción de sodio y la concomitante reabsorción de agua, con lo que aumentan el volumen sanguíneo y la tensión arterial.
- La angiotensina II también es un poderoso vasoconstrictor que tiene una función reguladora en el control de la resistencia vascular renal y sistémica.

El aparato yuxtaglomerular funciona no sólo en la forma de un órgano endocrino que secreta renina sino también en la forma de un sensor del volumen sanguíneo y la composición del líquido tubular. Las células de la mácula densa verifican la concentración de Na^+ en el líquido tubular y regulan tanto la velocidad de filtración glomerular como la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares. Se cree que la disminución de la concentración de Na^+ en el túbulo contorneado distal es un estímulo para moléculas transportadoras de iones singulares que se expresan en la membrana apical de las células de la mácula densa. Estas moléculas comprenden cotransportadores de $Na^+/2Cl^-/K^+$, intercambiadores de Na^+/H^+ y canales de K^+ regulados por pH y calcio. La activación de las vías de transporte a través de la membrana modifica la concentración iónica intracelular en la macula densa e inicia mecanismos de señalización mediante la liberación de mediadores como el ATP, la adenosina, el óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas (PGE_2). Estas moléculas actúan en forma paracrina y estimulan tanto a las células yuxtaglomerulares subyacentes de la arteriola aferente para que secreten renina como a las células musculares lisas vasculares para que se contraigan. Un aumento del volumen sanguíneo suficiente como para causar el estiramiento de las células yuxtaglomerulares en la arteriola aferente puede ser el estímulo que cierra el circuito de retrocontrol y detiene la secreción de renina.

■ FUNCIÓN TUBULAR RENAL

A medida que atraviesa los túbulos uriníferos y colectores del riñón el ultrafiltrado glomerular sufre cambios que comprenden absorción activa y pasiva así como secreción.

- Ciertas sustancias del ultrafiltrado se reabsorben, algunas de manera parcial (p. ej., agua, sodio y bicarbonato) y otras por completo (p. ej., glucosa).
- Otras sustancias (p. ej., creatinina y bases y ácidos orgánicos) se añaden al ultrafiltrado (es decir, la orina primaria) por la actividad secretora de las células tubulares.

En consecuencia, el volumen del ultrafiltrado se reduce de modo sustancial y la orina se torna hiperosmótica. Las ***asas de Henle*** largas y los ***túbulos colectores*** que transcurren paralelos a vasos sanguíneos de disposición similar, los ***vasos rectos***, constituyen el fundamento del ***mecanismo multiplicador de contracorriente*** que contribuye a concentrar la orina para tornarla hiperosmótica.

Túbulo contorneado proximal

El túbulo contorneado proximal es el sitio inicial y principal de reabsorción

El ***túbulo contorneado proximal*** recibe el ultrafiltrado desde el espacio urinario de la cápsula de Bowman. Las células cúbicas del túbulo contorneado proximal poseen las complejas especializaciones superficiales asociadas con las células que se dedican a la absorción y al transporte de líquidos. Exhiben las características siguientes:

- Un ***ribete en cepillo*** compuesto por microvellosidades rectas, bastante largas y muy juntas (*fig. 20.14*).
- Un ***complejo de unión*** compuesto por una zonula occludens angosta que aísla el espacio intercelular lateral de la luz del túbulo y una zonula adherens que mantiene la adhesión entre las células vecinas.
- ***Pliegues*** o ***plegamientos*** ubicados en las superficies laterales de las células, que son prolongaciones aplanadas grandes que alternan con prolongaciones similares de células contiguas (véase fig. 20.14).
- Extensa ***interdigitación de las prolongaciones basales*** de células contiguas (figs. 20.15 y 20.16).
- ***Estriaciones basales***, que consisten en mitocondrias alargadas concentradas en las prolongaciones basales y con orientación vertical con respecto a la superficie basal (véase fig. 20.15)

En los preparados histológicos bien fijados las estriaciones basales y el ribete en cepillo apical ayudan a distinguir las células del túbulo contorneado proximal de las de los otros túbulos.

En la base misma de la célula del túbulo contorneado proximal, en las prolongaciones interdigitadas, hay

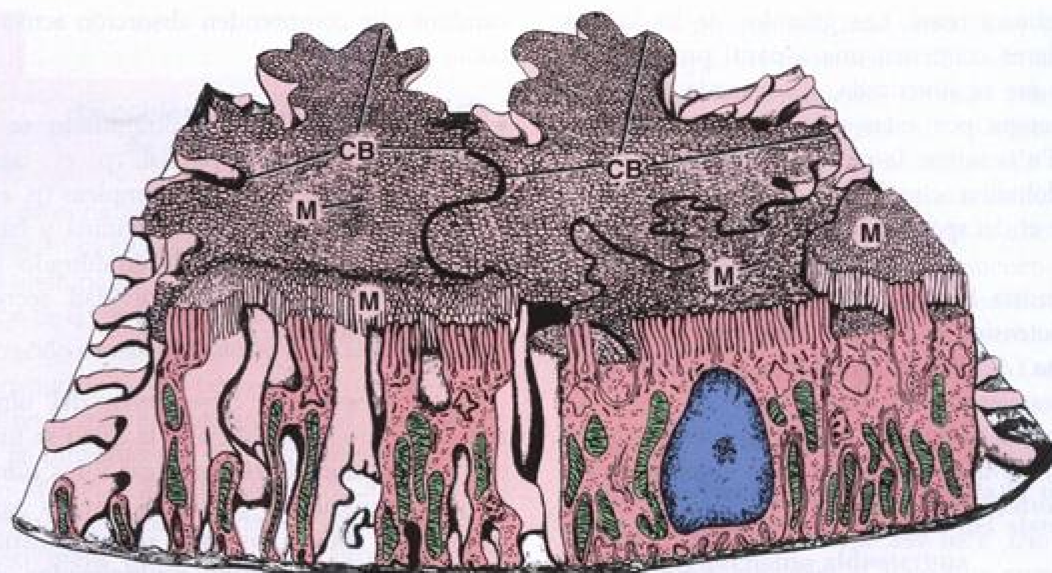


Fig 20.14. Dibujo del aspecto tridimensional de las células del túbulo contorneado proximal. El dibujo, realizado en el nivel microscópico electrónico, ilustra la superficie de corte longitudinal de una célula a la derecha y una vista tridimensional de la superficie basolateral de otra célula con una superficie de corte longitudinal parcial a la izquierda. Aquí las partes interdigitadas de la célula contigua se han eliminado para mostrar las interdigitaciones basolaterales. Algunas de las prolongaciones interdigitantes se extienden por toda la altura de la célula. Las prolongaciones son largas en la región basal y crean un compartimiento extracelular intrincado junto a la lámina basal. En la superficie apical las microvellosidades (*M*) forman el ribete en cepillo. En algunos sitios las microvellosidades se han omitido para destacar el carácter contorneado de los límites celulares apicales (*CB*). (Basada en Bulger RE. The shape of rat kidney tubular cells. Am J Anat 1965;116:253.)

haces de microfilamentos de 6 nm (véanse las *flechas* de las figuras 20.15 y 20.16). Estos filamentos de actina desempeñarían un papel en la regulación del movimiento de líquido desde el espacio extracelular basolateral a través de la lámina basal del túbulo hacia el capilar peritubular contiguo.

De los 180 L/día de ultrafiltrado que ingresan en las nefronas más o menos 120 L/día, o sea el 65% del ultrafiltrado, se reabsorben en el túbulo contorneado proximal. Dos proteínas principales tienen a su cargo la reabsorción de líquido en este sitio:

- ***ATPasa de Na^+/K^+ (bomba de sodio)***, una proteína transmembrana que está situada en los pliegues laterales de la membrana plasmática y tiene a su cargo la *reabsorción de Na^+*, que es la fuerza impulsora principal para la reabsorción del agua en el túbulo contorneado proximal. Al igual que en los epitelios intestinal y vesicular, este proceso es impulsado por el transporte activo del Na^+ hacia el espacio intercelular lateral. El transporte activo del Na^+ es seguido por la difusión pasiva del Cl^- para mantener la neutralidad electroquímica. La acumulación de NaCl en los espacios intercelulares laterales crea un gradiente osmótico que extrae agua desde la luz y la envía hacia el compartimiento intercelular, el cual se distiende conforme aumenta la cantidad de líquido; los pliegues laterales se separan para permitir esta distensión.
- ***AQP-1***, una pequeña proteína transmembrana de ~30 kDa que actúa como canal molecular para el agua en la membrana plasmática de las células del túbulo contorneado proximal. El movimiento del agua a través de estos canales de membrana no necesita la alta energía de las ATPasas de Na^+/K^+. Para demostrar la presencia de estas proteínas pueden usarse métodos inmunohistoquímicos.

La presión hidrostática que se genera en el compartimiento intercelular distendido, al parecer asistida por la actividad contráctil de los filamentos de actina en la base de las células tubulares, impulsa un líquido en esencia isoosmótico a través de la membrana basal del túbulo hacia el tejido conjuntivo renal. Allí el líquido se reabsorbe en los vasos de la ***red capilar peritubular***.

El túbulo contorneado proximal también reabsorbe aminoácidos, monosacáridos y polipéptidos

Como en el intestino, las microvellosidades de las células del túbulo contorneado proximal están cubiertas por un glucocáliz bien desarrollado que contiene

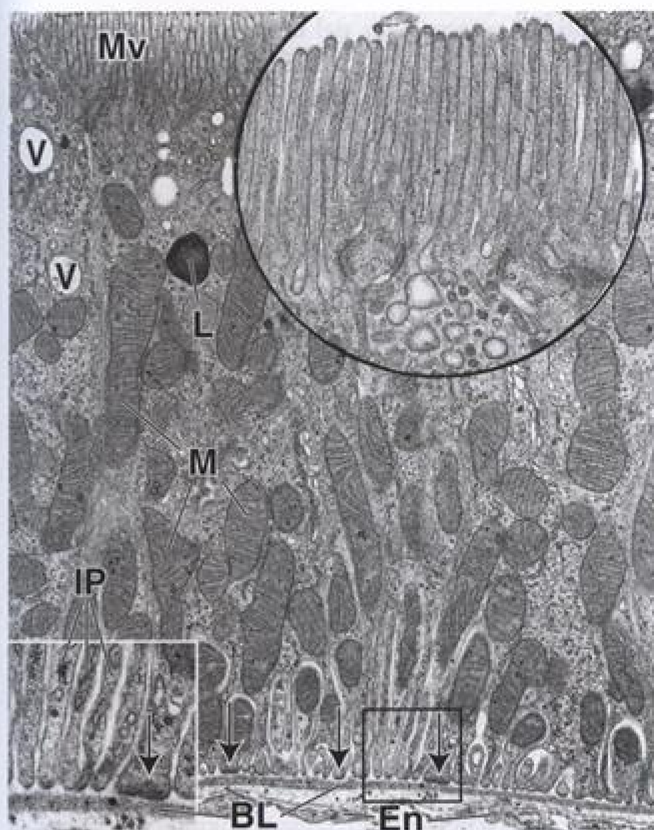


Fig. 20.15. Microfotografía electrónica de una célula del túbulo proximal. En la superficie apical de la célula hay microvellosidades (*Mv*) muy juntas que en la microscopia óptica reciben el nombre colectivo de ribete en cepillo. En el citoplasma apical se ven muchas vesículas (*V*). En la región apical de la célula también hay lisosomas (*L*). El núcleo no ha quedado incluido en el plano del corte. En la célula hay una gran cantidad de mitocondrias (*M*) con orientación longitudinal dentro de las prolongaciones interdigitadas. Las mitocondrias son la causa de la aparición de las estriaciones basales visibles con el microscopio óptico, en particular si el espacio extracelular está dilatado. La microfotografía electrónica también permite ver una lámina basal (*BL*), una cantidad pequeña de tejido conjuntivo y el endotelio fenestrado (*En*) de un capilar peritubular contiguo. 15 000 ×. **Detalle superior.** Este aumento mayor de la región del ribete en cepillo muestra las vesículas endocíticas pequeñas que han brotado de la membrana plasmática a la altura de la base de las microvellosidades. 32 000 ×. **Detalle inferior.** Este es un aumento mayor de la porción basal de las prolongaciones interdigitantes (*IP*) por debajo del alcance de las mitocondrias. En el extremo de estas prolongaciones basales hay un material denso (*flechas*) que corresponde a haces de filamentos de actina (véase fig. 20.16). 30 000 ×.

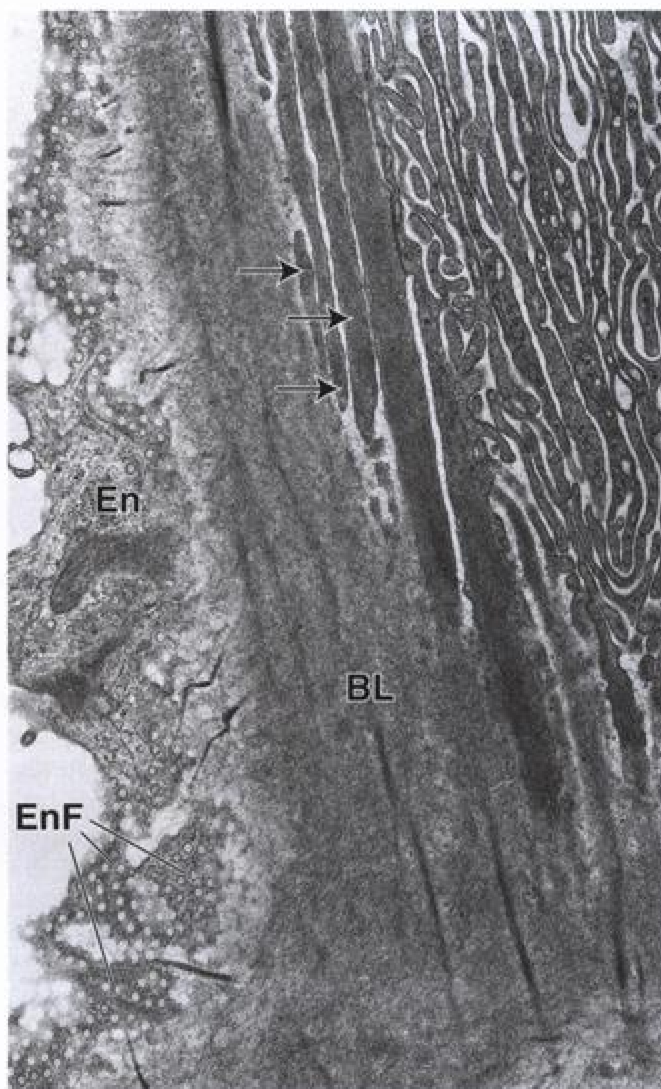


Fig. 20.16. Microfotografía electrónica de una célula del túbulo contorneado proximal. Este corte es casi tangencial y un poco oblicuo con respecto a la base de una célula del túbulo contorneado proximal y a la lámina basal y el capilar subyacentes. A la izquierda de la microfotografía se ve el endotelio capilar (*En*). De modo característico, el endotelio posee muchas fenestraciones (*EnF*) y en este plano de corte se ven de frente como siluetas circulares. El plano de corte también determina que la lámina basal (*BL*) aparezca como una banda ancha de material homogéneo. A su derecha están las prolongaciones basales interdigitadas de las células del túbulo proximal. Las prolongaciones largas y rectas contienen filamentos de actina con una orientación longitudinal (*flechas*). En este plano de corte el espacio extracelular basal aparece como un laberinto entre las prolongaciones de las células. 32 000 ×.

varias ATPasas, peptidasas y concentraciones altas de disacaridasas. Además de aminoácidos y monosacáridos el ultrafiltrado contiene péptidos pequeños y disacáridos. Estos últimos se adsorben sobre el glucocáliz para su digestión adicional antes de la incorporación de los aminoácidos y los monosacáridos (incluida la glucosa) resultantes. También, como en el intestino, la reabsorción de los aminoácidos y de la glucosa depende del transporte activo de Na^+.

Las proteínas y los péptidos grandes sufren endocitosis en el túbulo contorneado proximal

Entre las microvellosidades de las células del túbulo contorneado proximal hay invaginaciones tubulares

Recuadro 20.4 Consideraciones funcionales: estructura y función de los canales acuosos de acuaporina

Las ***acuaporinas*** (***AQP***) constituyen una familia de descubrimiento reciente de pequeñas proteínas transmembrana hidrófobas que median el transporte de agua en el riñón y en otros órganos. Hasta el momento se han caracterizado y clonado 10 de estas proteínas. El tamaño molecular de las AQP oscila entre 26 y 34 kDa. Cada proteína está compuesta por seis dominios transmembrana dispuestos de manera que forman un poro bien definido. Los sitios donde se expresan las AQP indican su función en el transporte de agua, como los túbulos renales (reabsorción de agua), el encéfalo y la médula espinal (reabsorción de líquido cefalorraquídeo), el aparato lagrimal (secreción y reabsorción de lágrimas) y el ojo (secreción y reabsorción de humor acuoso). La mayoría de las AQP son selectivas para el paso de agua (AQP-1, AQP-2, AQP-4, AQP-5, AQP-6 y AQP-8), mientras que otras, como la AQP-3, la AQP-7 y la AQP-9, llamadas acuagliceroporinas, también transportan glicerol y otras moléculas más grandes además de agua. Las siguientes proteínas son miembros prominentes de la familia de las AQP:

- ***AQP-1***, expresada en células del riñón (túbulos contorneados proximales) y en otros tipos celulares, como los hepatocitos y los eritrocitos. La AQP-1 también se expresa en los ganglios linfáticos, en las células endoteliales que tapizan los senos linfáticos y en el endotelio vascular de las vénulas de endotelio alto así como en las celulas endoteliales de los vasos quilíferos intestinales.
- ***AQP-2***, presente en la porción terminal de los túbulos contorneados distales y en el epitelio de los túbulos y conductos colectores. La AQP-2 está bajo la regulación de la hormona antidiurética (ADH) y por eso se la conoce como canal acuoso regulado por ADH. La mutación del gen de la AQP-2 se ha vinculado con la ***diabetes insípida nefrógena congénita***.
- ***AQP-3*** y ***AQP-4***, que también se han detectado en la superficie basolateral de las células claras de los conductos colectores renales, así como en el epitelio gastrointestinal (AQP-3) y en el encéfalo y la médula espinal (AQP-4).

La investigación actual sobre la función y la estructura de las proteínas AQP puede conducir al desarrollo de bloqueantes de los canales acuosos que podrían usarse para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y el edema cerebral y para regular la presión intracraneana o intraocular.

profundas. Las proteínas del ultrafiltrado, al alcanzar la luz tubular, se unen al glucocáliz que cubre la membrana plasmática de las invaginaciones. Luego vesículas endocíticas que tienen la proteína unida a su membrana brotan desde las invaginaciones y se fusionan entre sí en el citoplasma apical para formar grandes endosomas tempranos con contenido proteico (véase fig. 20.15). Estos endosomas tempranos están destinados a convertirse en lisosomas y las proteínas incorporadas por la endocitosis son degradadas por hidrolasas ácidas. Los aminoácidos producidos en la degradación lisosómica se reciclan y se devuelven a la circulación a través del compartimiento intercelular y del tejido conjuntivo intersticial.

Además, el pH del ultrafiltrado se modifica en el túbulo contorneado proximal por la reabsorción de bicarbonato y por la secreción específica hacia la luz de ácidos orgánicos exógenos y bases orgánicas también exógenas que provienen de la circulación capilar peritubular.

Túbulo recto proximal

Las células del túbulo recto proximal (es decir, la rama descendente gruesa del asa de Henle) no están tan especializadas para la absorción como las del túbulo contorneado proximal. Son más bajas, están provistas de un ribete en cepillo menos desarrollado y tienen prolongaciones basolaterales y laterales más escasas y menos complejas. Las mitocondrias son más pequeñas que las de las células del segmento contorneado y están distribuidas al azar en el citoplasma. Hay menos invaginaciones apicales y vesículas endocíticas así como una cantidad menor de lisosomas.

Segmento delgado del asa de Henle

Como ya se mencionó, la longitud del segmento delgado varía según la ubicación de la nefrona en la corteza. Las nefronas yuxtamedulares tienen las ramas más largas mientras que las nefronas corticales tienen las más cortas. Además, en el segmento delgado hay diversos tipos celulares. Con el microscopio óptico es posible detectar por lo menos dos clases de túbulos de segmento delgado, uno con el epitelio más plano que el otro. El examen microscópico electrónico de los segmentos delgados de diversas nefronas permite descubrir diferencias adicionales, a saber, la existencia de cuatro tipos de células epiteliales (*fig. 20.17*):

- ***Células de tipo I***, que están en las ramas delgadas descendente y ascendente de las asas de Henle de las nefronas de asa corta y forman un epitelio sim-

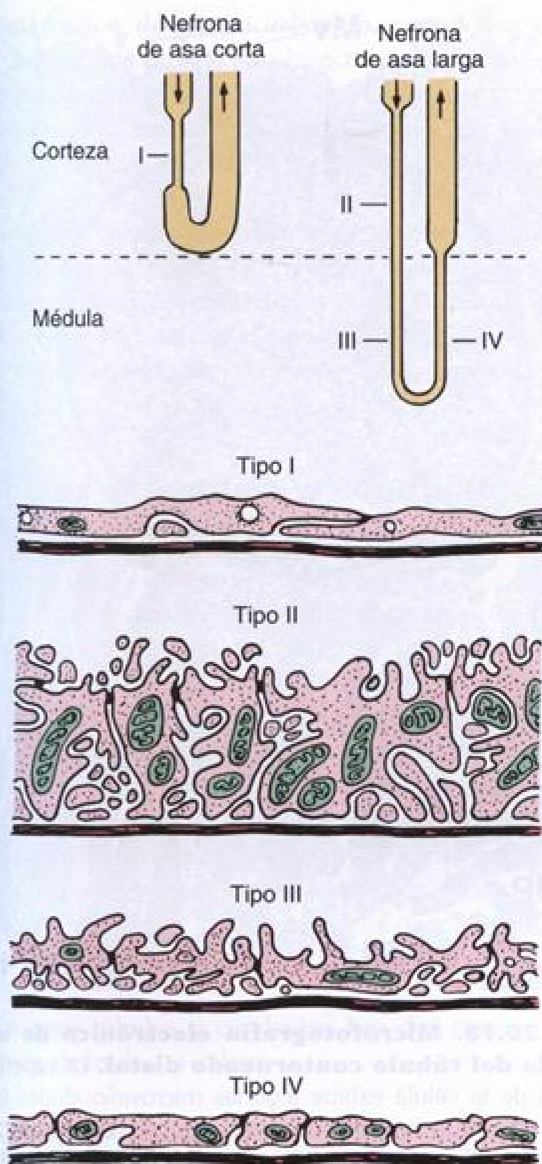


Fig. 20.17. Diagrama esquemático de las células epiteliales de la rama delgada del asa de Henle. Los *números romanos* (*I-VI*) identifican los diversos segmentos del epitelio y la región donde se encuentran en la rama delgada de las asas de Henle cortas y largas. Los diagramas del epitelio no incluyen las regiones nucleares de las células. (Modificada de Madsen KM, Tisher CC. Kidney Hormones 1986;3:45-100.)

ple delgado. Estas células casi no tienen interdigitaciones con las células vecinas y poseen orgánulos escasos.

- *Células de tipo II*, que están en la rama delgada descendente de las nefronas de asa larga en el laberinto cortical y forman un epitelio más alto. Estas células poseen orgánulos abundantes y muchas microvellosidades romas cortas. El grado de interdigitación lateral con las células vecinas varía según la especie.
- *Células de tipo III*, que están en la rama delgada descendente en la médula interna y forman un epitelio más fino. Estas células tienen una estructura más simple y menos cantidad de microvellosidades que las células epiteliales de tipo II. No hay interdigitaciones laterales.
- *Células de tipo IV*, que están en la curvatura de las nefronas de asa larga y en toda la rama delgada ascendente y forman un epitelio aplanado bajo sin microvellosidades. Tienen pocos orgánulos.

Los papeles funcionales específicos de los cuatro tipos celulares presentes en el segmento delgado todavía no se han esclarecido, aunque este segmento es parte del sistema intercambiador de contracorriente que actúa para concentrar la orina. Es probable que las diferencias morfológicas, como las microvellosidades, las mitocondrias y el grado de interdigitación celular, reflejen participaciones activas o pasivas específicas en este proceso.

Las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle difieren en cuanto a propiedades estructurales y funcionales

Los estudios del ultrafiltrado que entra en la rama delgada descendente y que sale de la rama delgada ascendente del asa de Henle permiten comprobar cambios espectaculares en su osmolalidad. El ultrafiltrado que entra en la rama delgada descendente es isoosmótico mientras que el que sale de la rama delgada ascendente es hipoosmótico con respecto al plasma. Este cambio es causado por la reabsorción mayor de sales que de agua. Las dos ramas del asa de Henle tienen permeabilidades diferentes y, en consecuencia, funciones diferentes:

- La ***rama delgada descendente*** del asa de Henle es ***muy permeable*** al agua y mucho menos permeable a los solutos como el NaCl o la urea. Dado que el líquido intersticial en la médula es hiperosmótico, el agua se difunde hacia afuera de este segmento de la nefrona. Además, una cantidad pequeña de NaCl y urea entra en la nefrona en este sitio. Las células de esta rama no transportan activamente iones; por lo tanto, el aumento de la osmolalidad del líquido tubular que ocurre en este segmento de la nefrona en gran parte se debe al movimiento pasivo del agua hacia el tejido conjuntivo peritubular.
- La ***rama delgada ascendente*** del asa de Henle no transporta iones en forma activa pero es muy permeable al NaCl y, en consecuencia, permite la difusión pasiva de NaCl hacia el intersticio. El ion Cl^- se difunde hacia el intersticio siguiendo su gradiente de concentración a través de los canales conductores de Cl^-. Aunque para abrir estos canales hace falta la energía del ATP, el movimiento del Cl^- no es

un ejemplo de transporte activo y no requiere la actividad de una ATPasa estimulada por Cl^-. Contraiones, en este caso Na^+ (la mayoría) y K^+, lo siguen en forma pasiva para mantener la neutralidad electroquímica. La hiperosmolaridad del intersticio está directamente relacionada con la actividad de transporte de las células en esta rama del asa de Henle. Además, la rama delgada ascendente en su mayor parte es *impermeable* al agua, de modo que en este sitio, conforme la concentración salina intersticial aumenta, el intersticio se torna hiperosmótico y el líquido en la luz de la nefrona se torna hipoosmótico.

Túbulo recto distal

El túbulo recto distal es una parte de la rama ascendente del asa de Henle

El ***túbulo recto distal*** (***rama gruesa ascendente***), como ya se mencionó, es una parte de la rama ascendente del asa de Henle e incluye porciones medulares y corticales, estas últimas ubicadas en los rayos medulares. El túbulo recto distal, al igual que la rama delgada ascendente, transporta iones desde la luz tubular hacia el intersticio. La membrana celular apical de este segmento tiene transportadores electroneutros (simportadores) que permiten la entrada en la célula de Cl^-, Na^+ y K^+ desde la luz. El Na^+ es transportado activamente a través de los extensos pliegues basolaterales por las ATPasas de Na^+/K^+ (bombas de sodio); el Cl^- y el K^+ se difunden hacia afuera de las células por los canales de Cl^- y de K^+. Algunos iones de K^+ se cuelan de nuevo hacia el líquido tubular a través de canales de K^+, lo que determina que la luz tubular tenga carga positiva con respecto al intersticio. Este gradiente positivo provee la fuerza impulsora necesaria para la reabsorción de muchos otros iones, como Ca^{2+} y Mg^{2+}. Obsérvese que este movimiento significativo de iones ocurre sin el movimiento de agua a través de la pared del túbulo recto distal, lo que da como resultado la separación del agua de sus solutos.

En los preparados histológicos de rutina las células cúbicas grandes del túbulo recto distal apenas se tiñen con la eosina y los límites celulares laterales no se ven (lámina 73, fig. 1, p. 733). El núcleo está ubicado en la región celular apical y a veces, en especial en el segmento recto, provoca la protrusión de la célula dentro de la luz. Como ya se mencionó, estas células tienen pliegues basolaterales abundantes y hay muchas mitocondrias asociadas con estos pliegues basales (*fig. 20.18*). También exhiben una cantidad mucho menor de microvellosidades que están menos desarrolladas que las de las células del túbulo recto proximal (compárense las figuras 20.15 y 20.18).

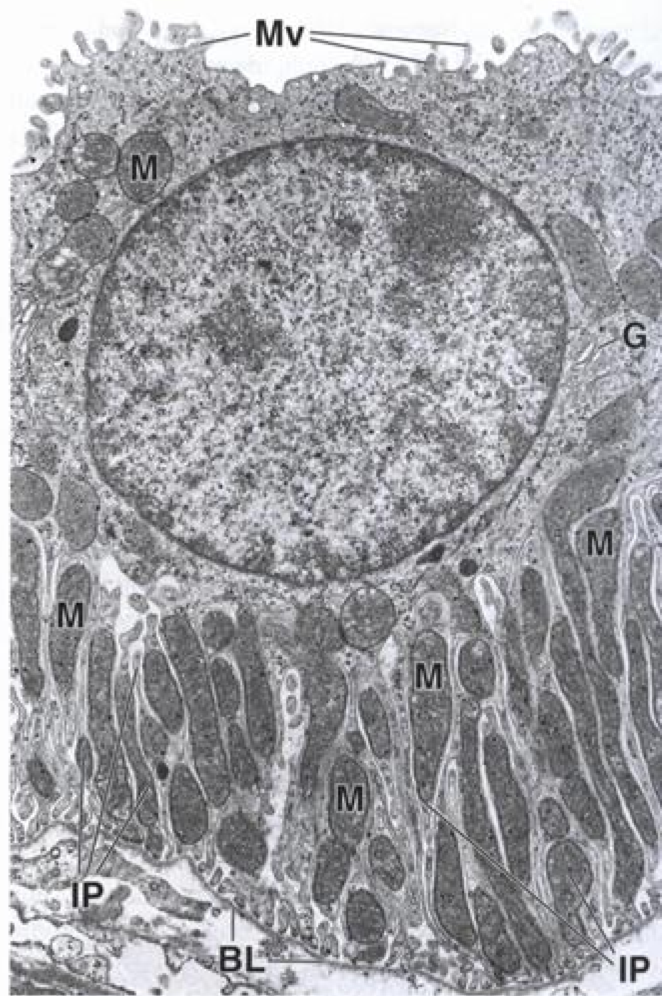


Fig. 20.18. Microfotografía electrónica de una célula del túbulo contorneado distal. La superficie apical de la célula exhibe algunas microvellosidades (*Mv*) pero no son lo bastante largas o abundantes como para formar un ribete en cepillo (compárese con la fig. 20.15). El núcleo y el aparato de Golgi (*G*) están en la porción apical de la célula. Las mitocondrias (*M*) aparecen principalmente en la región celular basal, dentro de las prolongaciones interdigitadas (*IP*). Al igual que en la célula del túbulo proximal, las mitocondrias explican las estriaciones basales visibles con el microscopio óptico. Junto a la superficie celular basal se ve la lámina basal (*BL*). 12 000 ×.

Túbulo contorneado distal

El túbulo contorneado distal intercambia Na^+ por K^+ bajo la regulación de la aldosterona

El *túbulo contorneado distal*, que está localizado en el laberinto cortical, tiene más o menos un tercio de la longitud (~5 mm) del túbulo contorneado proximal. Este túbulo corto tiene a su cargo las funciones siguientes:

- *Reabsorción de Na^+ y secreción de K^+* hacia el ultrafiltrado para conservar el Na^+.

- *Reabsorción de ion bicarbonato*, con la secreción concomitante de iones hidrógeno, lo que conduce a la acidificación adicional de la orina.
- *Secreción de amonio* en respuesta a la necesidad de los riñones de excretar ácido y generar bicarbonato.

La aldosterona, secretada por las glándulas suprarrenales y liberada por la estimulación con angiostensina II, aumenta la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. Estos efectos acrecientan el volumen sanguíneo y elevan la tensión arterial en respuesta a la concentración mayor de Na^+ en la sangre.

Túbulos colectores y conductos colectores

Los ***túbulos colectores***, así como los ***conductos colectores corticales*** y ***medulares***, están compuestos por un epitelio simple. Los túbulos colectores y los conductos colectores corticales poseen células aplanadas, de forma entre pavimentosa y cúbica. Los conductos colectores medulares tienen células cúbicas, con una transición hacia células cilíndricas conforme el conducto aumenta de tamaño. Los túbulos y los conductos colectores se distinguen con facilidad de los túbulos proximales y distales a causa de los límites celulares que pueden verse con el microscopio óptico (lámina 73, fig. 1, p. 733).

En estos túbulos y conductos hay dos tipos celulares bien definidos, a saber:

- *Células claras*, también llamadas ***células de conducto colector*** o ***células CD***, que son las células principales del sistema. Se trata de células pálidas con verdaderos repliegues basales en lugar de prolongaciones que se interdigiten con las de las células contiguas. Tienen un solo cilio primario (monocilio), relativamente pocas microvellosidades cortas (*fig. 20.19*) y mitocondrias esferoidales pequeñas. Estas células poseen una cantidad abundante de canales acuosos regulados por ADH (AQP-2), lo que explica la permeabilidad al agua de los conductos colectores. Además, en la membrana basolateral de estas células hay acuaporinas 3 y 4 (AQP-3 y AQP-4).
- *Células oscuras*, también conocidas como ***células intercalares*** (*IC*), que aparecen en una cantidad bastante menor. Tienen muchas mitocondrias y su citoplasma es de aspecto más denso. En la superficie apical hay micropliegues (que son pliegues citoplasmáticos) y también microvellosidades. Los micropliegues se ven fácilmente con el microscopio electrónico de barrido (MEB) pero pueden confundirse con microvellosidades en la microscopia electrónica de transmisión (MET) (véase fig. 20.19). Las células no tienen repliegues basales pero sí interdigitaciones con células vecinas. En el citoplasma apical hay muchas vesículas. Las células intercalares participan en la secreción de H^+ (células intercalares α) o de bicarbonato (células intercalares β), según que los riñones necesiten excretar ácidos o álcalis. La célula intercalar α secreta activamente H^+ hacia la luz del conducto colector a través de bombas dependientes de ATP y libera HCO_3^- a través de intercambiadores de Cl^-/HCO_3^- ubicados en su membrana celular basolateral. Las células intercalares β tienen la polaridad opuesta y secretan iones bicarbonato hacia la luz del conducto colector. A causa de la índole de la dieta y, por consiguiente, de la necesidad de excretar ácido, el epitelio de los conductos colectores contiene más células intercalares α que β.

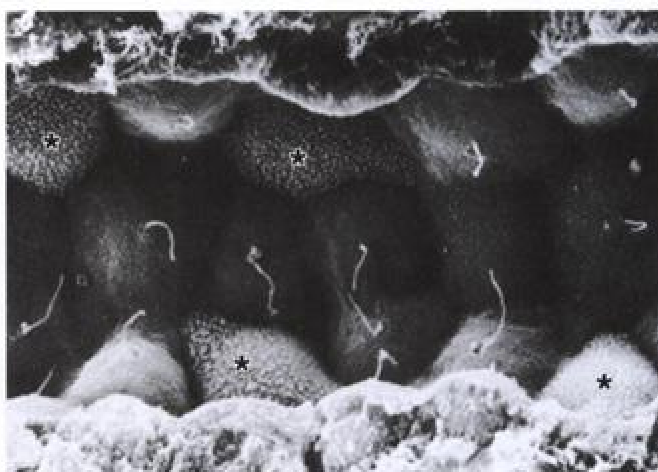


Fig. 20.19. Microfotografía electrónica de barrido de un túbulo colector. En esta microfotografía aparecen células oscuras (*asteriscos*) con microcrestas o lamelipodios cortos y abundantes en su superficie y células claras con un cilio primario (monocilio) en su superficie libre además de microvellosidades pequeñas. Los adjetivos *claras* y *oscuras* hacen alusión a las propiedades tintoriales de las células en los cortes histológicos para la microscopia óptica y no a las diferencias de electrondensidad que reflejan las características de carga de la superficie cubierta de la muestra. (Gentileza de C. Craig Tisher.)

Las células de los conductos colectores gradualmente se tornan más altas conforme los conductos pasan de la médula externa a la médula interna y se convierten en cilíndricas en la región de la papila renal. La cantidad de células oscuras disminuye progresivamente hasta que desaparecen de los conductos cuando se aproximan a la papila.

CÉLULAS INTERSTICIALES

El tejido conjuntivo del parénquima renal, llamado ***tejido intersticial***, rodea las nefronas, los conductos y

Recuadro 20.5 Consideraciones funcionales: regulación hormonal de la función de los conductos colectores

La permeabilidad al agua del epitelio de los conductos colectores está regulada por la ***hormona antidiurética*** (***ADH*** o ***vasopresina***), una hormona producida en el ***hipotálamo*** y liberada desde el ***lóbulo posterior de la hipófisis*** (***neurohipófisis***). La ADH aumenta la permeabilidad del conducto colector al agua, lo que produce una orina más concentrada. En el nivel molecular esta hormona actúa sobre canales acuosos regulados por ADH (AQP-2) situados en el epitelio de la porción terminal del túbulo contorneado distal y en el epitelio de los túbulos y los conductos colectores. No obstante, la acción de la ADH es más significativa en los túbulos colectores y en los conductos colectores. La ADH se une a receptores en las células de estos túbulos y desencadena las acciones siguientes:

- ***Translocación de vesículas intracitoplasmáticas con AQP-2*** hacia la superficie celular apical (un efecto de corto plazo). Esto causa un aumento de la cantidad de canales de AQP-2 disponibles en la superficie de la célula y de este modo acrecienta la permeabilidad del epitelio al agua.
- ***Síntesis de AQP-2*** y su inserción en la membrana celular apical (un efecto de largo plazo).

Un aumento de la osmolalidad del plasma o una disminución del volumen sanguíneo estimula la liberación de ADH, como lo hace la nicotina.

En ausencia de ADH se produce una orina diluida muy abundante. Este trastorno se conoce como ***diabetes insípida central*** (***DIC***). Varios estudios recientes indican que la mutación de dos genes que codifican AQP-2 y receptor de ADH es la causa de una forma de DIC denominada ***diabetes insípida nefrógena***. En esta enfermedad el riñón no responde a la ADH porque las células epiteliales de los túbulos y los conductos colectores sintetizan proteínas AQP-2 y receptora de ADH que son defectuosas. La ingesta excesiva de agua también puede inhibir la liberación de ADH, con lo que se promueve la producción de un gran volumen de orina hipoosmótica.

El aumento de la secreción de ADH puede producir una orina muy hiperosmótica porque se conserva el agua en el organismo. La ingesta insuficiente de agua o la pérdida de agua por transpiración, vómitos o diarrea estimula la liberación de ADH. Esto conduce a un aumento de la permeabilidad del epitelio de los túbulos distales y colectores y promueve la producción de un volumen pequeño de orina hiperosmótica.

los vasos sanguíneos y linfáticos. La cantidad de este tejido aumenta de manera considerable desde la corteza (donde constituye alrededor del 7% del volumen) hasta la región interna de la médula y la papila (donde puede alcanzar más del 20% del volumen).

En la corteza se identifican dos tipos de células intersticiales: células que se parecen a fibroblastos (situadas entre la membrana basal de los túbulos y los capilares peritubulares contiguos) y alguno que otro macrófago. En su relación estrecha con las bases de las células epiteliales tubulares los fibroblastos del intersticio renal son semejantes a los fibroblastos subepiteliales del intestino. Estas células sintetizan y secretan el colágeno y los glucosaminoglucanos de la matriz extracelular del intersticio.

En la médula las células intersticiales principales se parecen a miofibroblastos. Están orientadas en forma paralela a los ejes longitudinales de las estructuras tubulares y desempeñarían algún papel en la compactación de estas estructuras. Las células contienen haces de filamentos de actina prominentes, un retículo endoplasmático rugoso (RER) abundante, un complejo de Golgi bien desarrollado y lisosomas. Las inclusiones lipídicas prominentes en el citoplasma parecen aumentar y disminuir en relación con el estado de diuresis. Algunos datos indican que estas células secretarían una sustancia de tipo hormonal capaz de reducir la tensión arterial, pero esta sustancia presunta todavía no se ha podido aislar ni caracterizar. Además, en el intersticio también se sintetizarían prostaglandinas y prostaciclina.

HISTOFISIOLOGÍA DEL RIÑÓN

El sistema multiplicador de contracorriente genera una orina hiperosmótica

El término *contracorriente* indica un flujo de líquido en estructuras contiguas en sentidos opuestos. La capacidad de excretar orina hiperosmótica depende del ***sistema multiplicador de contracorriente*** que comprende tres estructuras:

- ***Asa de Henle***, que actúa como un ***multiplicador de contracorriente***. El ultrafiltrado avanza dentro de la rama descendente del segmento delgado del asa hacia la papila renal y retorna hacia el límite corticomedular dentro de la rama ascendente del segmento delgado. Los gradientes osmóticos de la médula se establecen a lo largo del eje del asa de Henle.
- ***Vasos rectos***, que forman asas paralelas a las asas de Henle. Actúan como ***intercambiadores de contracorriente*** de agua y solutos entre la parte descendente (arteriolas rectas) y la parte ascendente (vénulas rectas) de los vasos rectos. Los vasos rectos contribu-

yen a mantener el gradiente osmótico de la médula.

- *Conducto colector*, que en la médula actúa como un *dispositivo equilibrador osmótico*. El ultrafiltrado modificado que llega a los conductos colectores puede equilibrarse adicionalmente con el intersticio medular hiperosmótico. El grado del equilibrio está subordinado a la activación de canales acuosos dependientes de ADH (AQP-2).

Un gradiente permanente de concentración iónica produce orina hiperosmótica por un efecto multiplicador de contracorriente

El asa de Henle crea y mantiene un gradiente de concentración iónica en el intersticio medular que aumenta desde el límite corticomedular hasta la papila renal. Como ya se mencionó, la rama delgada descendente del asa de Henle es permeable al Na^+, al Cl^- y al agua mientras que la rama ascendente es impermeable al agua. Además, las células de la rama delgada ascendente añaden Na^+ y Cl^- al intersticio.

Como el agua no puede abandonar la rama delgada ascendente, el intersticio se torna hiperosmótico en relación con el contenido luminal. Aunque un poco del Cl^- y del Na^+ del intersticio vuelve a difundirse hacia el interior de la nefrona en la rama delgada descendente, los iones son transportados de nuevo hacia afuera en la rama delgada ascendente y en el túbulo recto distal (rama gruesa ascendente). Esto produce el ***efecto multiplicador de contracorriente***. Así, la concentración de NaCl en el intersticio aumenta en forma gradual a lo largo del asa de Henle y, en consecuencia, a través del espesor de la médula desde el límite corticomedular hasta la papila.

Vasos rectos con arteriolas descendentes y vénulas ascendentes actúan como intercambiadores de contracorriente

Para entender el mecanismo intercambiador de contracorriente es necesario retomar la descripción de la circulación del riñón desde el sitio donde la arteriola eferente abandona el corpúsculo renal.

Las arteriolas eferentes de los corpúsculos renales de la mayor parte de la corteza se ramifican para formar la red capilar que rodea las porciones tubulares de la nefrona en la corteza, es decir, la ***red capilar peritubular***. Las arteriolas eferentes de los corpúsculos renales yuxtamedulares emiten varias arteriolas no ramificadas que descienden dentro de la pirámide medular. Estas ***arteriolas rectas*** describen un asa en la profundidad de la pirámide medular y ascienden en la forma de ***vénulas rectas***. En conjunto, las arteriolas descendentes y las vénulas ascendentes reciben el nombre de ***vasos rectos***. Las arteriolas rectas forman plexos capilares de endotelio fenestrado que irrigan las estructuras tubulares en las diversas alturas de la pirámide medular.

Para la concentración de la orina por el mecanismo intercambiador de contracorriente es necesaria la interacción entre conductos colectores, asas de Henle y vasos rectos

Como la rama delgada ascendente del asa de Henle tiene un alto grado de actividad de transporte y es impermeable al agua, el ulrafiltrado modificado que finalmente llega al túbulo contorneado distal es *hipoosmótico*. Cuando hay ADH, los túbulos contorneados distales, los túbulos colectores y los conductos colectores son muy permeables al agua. Por lo tanto dentro de la corteza, en la cual el intersticio es isoosmótico con respecto a la sangre, el ultrafiltrado modificado dentro del túbulo contorneado distal se equilibra y también se torna isoosmótico, en parte por pérdida de agua hacia el intersticio y en parte por adición de iones diferentes del Na^+ y el Cl^- al ultrafiltrado. En la médula cantidades cada vez mayores de agua abandonan el ultrafiltrado conforme los conductos colectores atraviesan el intersticio cada vez más hiperosmótico en su trayecto hacia las papilas.

Como ya se mencionó, los vasos rectos también forman asas en la médula que están dispuestas en forma paralela a las asas de Henle. Esta disposición asegura que los vasos provean circulación a la médula sin alterar el gradiente osmótico establecido por el transporte de Cl^- en el epitelio de la rama ascendente del asa de Henle.

Los vasos rectos forman un ***sistema intercambiador de contracorriente*** de la siguiente manera: tanto el lado arterial como el lado venoso del asa consisten en vasos de paredes delgadas que forman plexos de capilares fenestrados en todos los niveles de la médula. Conforme los vasos arteriales descienden a través de la médula, la sangre pierde agua hacia el intersticio y gana sal desde este de manera que en la punta del asa, que está ubicada en la profundidad de la médula, la sangre esencialmente está en equilibrio con el líquido intersticial hiperosmótico.

A medida que los vasos venosos ascienden hacia el límite corticomedular el proceso se invierte, o sea que la sangre hiperosmótica pierde sal hacia el intersticio y gana agua desde él. Este intercambio contracorriente pasivo de agua y sal entre la sangre y el intersticio ocurre *sin consumo de energía* por parte de las células endoteliales. La energía que impulsa este sistema es la misma energía que impulsa el sistema multiplicador, a saber, la salida de Na^+ y Cl^- de las células de la rama ascendente del asa de Henle, que es impermeable al agua. En la *figura 20.20* se ilustra el sistema intercambiador de contracorriente y el movimiento de otras moléculas en diferentes partes de la nefrona.

IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

Se han descrito a algunos aspectos de la irrigación sanguínea del riñón en relación con funciones específicas, por ejemplo, la filtración glomerular, el control de

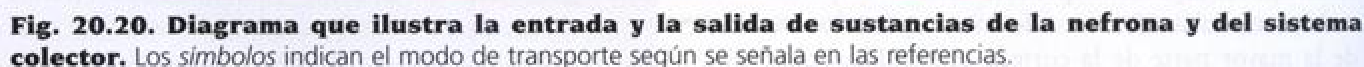


Fig. 20.20. Diagrama que ilustra la entrada y la salida de sustancias de la nefrona y del sistema colector. Los *símbolos* indican el modo de transporte según se señala en las referencias.

la tensión arterial y el intercambio de contracorriente, pero falta esbozar una descripción general de la irrigación renal.

Cada riñón recibe una rama colateral de la aorta abdominal que se denomina ***arteria renal***. La arteria renal se ramifica dentro del seno renal en las ***arterias interlobulares***, que se introducen en el parénquima del riñón (*fig. 20.21*). Las arterias interlobulares transcurren entre las pirámides hasta la corteza y luego se curvan para seguir un trayecto arqueado a lo largo de la base de la pirámide entre la médula y la corteza. En consecuencia, estas arterias interlobulares se designan ***arterias arciformes***.

Las ***arterias interlobulillares*** son ramificaciones de las arterias arciformes que ascienden a través de la corteza hacia la cápsula. Aunque los límites entre los lobulillos no son nítidos, las arterias interlobulillares, cuando están incluidas en un corte perpendicular al vaso, aparecen ubicadas a medio camino entre rayos medulares contiguos que están en el laberinto cortical. A medida

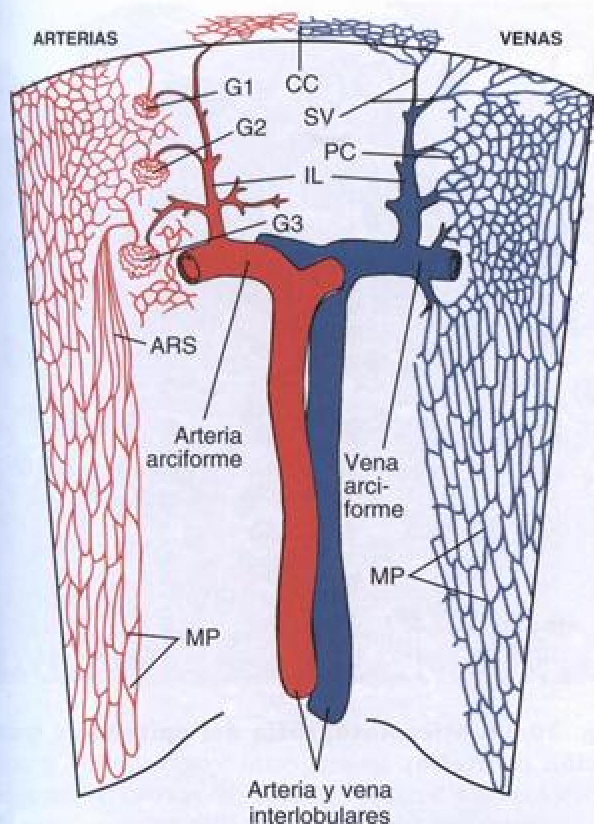


Fig. 20.21. Diagrama esquemático de la irrigación sanguínea renal. De las arterias renales nacen las arterias interlobulares que se ramifican en arterias arciformes en el límite entre la médula y la corteza. Las arterias interlobulillares (*IL*) son ramas de las arciformes que se dirigen hacia la cápsula del riñón y en su trayecto emiten las arteriolas aferentes de los glomérulos (*G*). De los glomérulos de la parte externa de la corteza (*G1*, *G2*) salen arteriolas eferentes que se continúan con los capilares peritubulares (*PC*) que rodean el sistema tubular cortical; los glomérulos cercanos a la médula (*G3*), o sea los glomérulos yuxtamedulares, emiten arteriolas eferentes cuya sangre se vacía casi por completo en el plexo capilar medular (*MP*) a través de las arteriolas rectas falsas (*ARS*). La sangre retorna de los capilares por medio de venas que desembocan en las venas arciformes. Las venas estrelladas (*SV*) en las cercanías de la cápsula drenan tanto los capilares capsulares (*CC*) como los capilares peritubulares.

que atraviesan la corteza hacia la cápsula las arterias interlobulillares emiten ramas llamadas ***arteriolas aferentes***, una para cada glomérulo. Una arteriola aferente individual puede originarse directamente en una arteria interlobulillar o un tronco común derivado de esa arteria puede ramificarse para formar varias arteriolas aferentes. Algunas arterias interlobulillares terminan cerca de la periferia de la corteza mientras que otras se introducen en la cápsula renal para proveerle su irrigación.

Las arteriolas aferentes dan origen a los capilares que forman el glomérulo. Los capilares glomerulares se reúnen para formar una ***arteriola eferente*** que a su vez da origen a una segunda red capilar, los ***capilares peritubulares***. La distribución de estos capilares difiere según provengan de glomérulos corticales o de glomérulos yuxtamedulares.

- Las ***arteriolas eferentes de los glomérulos corticales*** dan origen a una red capilar peritubular que rodea los túbulos uriníferos locales (véanse *G1* y *G2*, fig. 20.21).
- Las ***arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares*** descienden hacia el interior de la médula a lo largo del asa de Henle y se subdividen en vasos más pequeños que continúan hacia el vértice de la pirámide pero describen asas a diversas alturas para retornar en la forma de vasos rectos hacia la base piramidal (véase *G3*, fig. 20.21). Así, las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares dan origen a los ***vasos rectos*** que participan en el sistema intercambiador de contracorriente y a su red capilar peritubular. Estos vasos se describen en la explicación del sistema intercambiador de contracorriente (p. 718).

En el riñón el flujo venoso en general sigue el trayecto inverso del flujo arterial y las venas transcurren paralelas a las arterias correspondientes (véase fig. 20.21). Por lo tanto:

- Los ***capilares corticales peritubulares*** drenan en las ***venas interlobulillares***, que a su vez drenan en las ***venas arciformes***, las ***venas interlobulares*** y, por último, ***la vena renal***.
- La ***red vascular medular*** drena en las ***venas arciformes*** y así sucesivamente.
- Los ***capilares peritubulares*** cercanos a la superficie del riñón y los ***capilares de la cápsula*** drenan en ***venas estrelladas*** (llamadas así por su modelo de distribución cuando se ven desde la superficie renal), que a su vez drenan en las ***venas interlobulillares*** y así sucesivamente.

■ VASOS LINFÁTICOS

Los riñones poseen dos redes principales de vasos linfáticos que no suelen ser visibles en los cortes histológicos de rutina pero que pueden demostrarse con métodos experimentales. Una red está situada en las regiones externas de la corteza y drena en vasos linfáticos mayores que hay en la cápsula. La otra red tiene una ubicación más profunda dentro del parénquima y desemboca en los vasos linfáticos grandes del seno renal. Entre las dos redes linfáticas hay una gran cantidad de anastomosis.

■ INERVACIÓN

Las fibras que forman el plexo renal provienen sobre todo de la división simpática del sistema nervioso autó-

nomo. Causan la contracción del músculo liso vascular y, por lo tanto, vasoconstricción.

- La *constricción de las arteriolas aferentes* a los glomérulos reduce la velocidad de filtración y disminuye la producción de orina.
- La *constricción de las arteriolas eferentes* de los glomérulos aumenta la velocidad de filtración y acrecienta la producción de orina.
- La pérdida de la inervación simpática conduce a un aumento de la producción urinaria total.

Sin embargo, es obvio que la inervación extrínseca no es necesaria para la función renal normal. Aunque las fibras nerviosas se seccionan en los procedimientos de trasplante renal, los riñones trasplantados después funcionan normalmente.

URÉTER, VEJIGA Y URETRA

Toda la vía urinaria, excepto la uretra, tiene la misma organización general

Al abandonar los conductos colectores en el ***área cribosa*** la orina se introduce en una serie de estructuras que no la modifican sino que están especializadas para su almacenamiento y conducción hacia el exterior del cuerpo. La orina fluye secuencialmente hacia un ***cáliz menor***, un ***cáliz mayor*** y la ***pelvis renal*** y abandona cada riñón a través del ***uréter*** que la conduce hasta la ***vejiga***, donde se almacena. Por fin la orina se elimina a través de la ***uretra***.

Todos estos conductos de excreción de la orina (vías urinarias), excepto la uretra, tienen la misma organización general, a saber, una mucosa (revestida por epitelio de transición), una muscular y una adventicia (o, en algunas regiones, una serosa).

Los cálices y la pelvis renales, los uréteres, la vejiga y el segmento inicial de la uretra están tapizados por epitelio de transición

El *epitelio de transición* (*urotelio*) tapiza la vía urinaria que se inicia en el riñón. Este epitelio estratificado es fundamentalmente impermeable a las sales y al agua. El urotelio comienza en los cálices menores con dos capas celulares que aumentan hasta cuatro o cinco capas aparentes en el uréter (*fig. 20.22*) y hasta seis o más en la vejiga vacía. Sin embargo, cuando la vejiga se distiende se ven unas tres capas. Este cambio es un reflejo de la capacidad de las células para adaptarse a la distensión. En la vejiga distendida las células, en particular las grandes células superficiales y las de las capas que están debajo, se aplanan y se despliegan para adaptarse a la superficie en expansión. Conforme las células individuales se despliegan y se aplanan, el aspecto resultante corresponde a las tres capas "verdaderas".

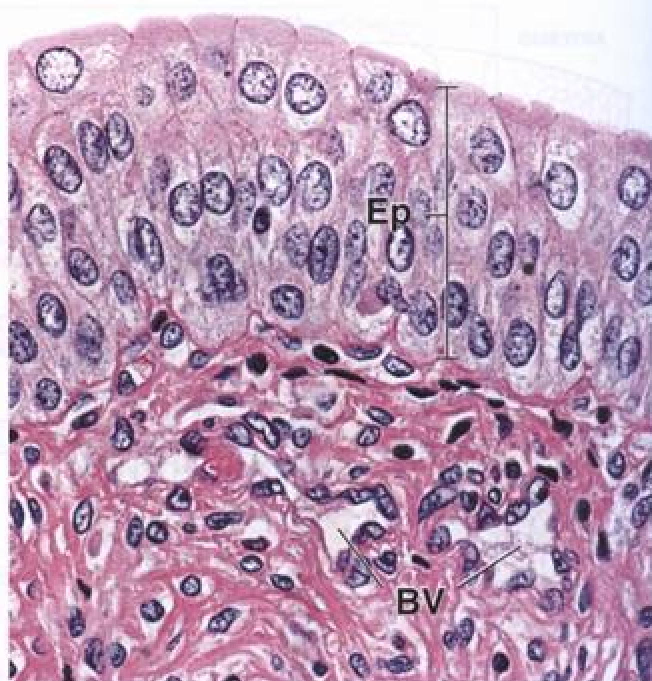


Fig. 20.22. Microfotografía del epitelio de transición (urotelio). En este corte teñido con H-E se ve el espesor de 4 a 5 capas celulares del epitelio de transición en un uréter relajado. Las células superficiales exhiben un contorno redondeado o abombado. El tejido conjuntivo que hay debajo del epitelio (*Ep*) es relativamente celular y contiene cierta cantidad de linfocitos. En esta región también son abundantes los vasos sanguíneos (*BV*). 450 ×.

En los cortes histológicos de rutina obtenidos de la vejiga vacía las células epiteliales superficiales suelen ser cuboides y protruir dentro de la luz. Con frecuencia se describen como abombadas o "en cúpula" por la curvatura de su superficie apical (véase fig. 20.22). Cuando se la examina con el MET la membrana plasmática exhibe una característica poco habitual, a saber, regiones modificadas que reciben el nombre de ***placas*** (*fig. 20.23*). Estas placas parecen ser más rígidas y más gruesas (hasta 12 nm) que el resto de la membrana plasmática apical. Desde la superficie interna de las placas se extienden filamentos de actina hacia el citoplasma. En la vejiga no distendida las placas imparten a la superficie luminal de las células un contorno festoneado irregular (*fig. 20.24*). Cada célula parece invaginarse y plegarse sobre sí misma. A causa de esta invaginación las placas aparecen como una serie de ***vesículas fusiformes***. Sin embargo, sus luces están en continuidad con el exterior de la célula. Cuando la vejiga se distiende las vesículas fusiformes se despliegan y se convierten en parte de la superficie conforme la célula se estira y se aplana (*fig. 20.25*).

El músculo liso de las vías urinarias está organizado en haces

En toda la vía urinaria hay una lámina propia de

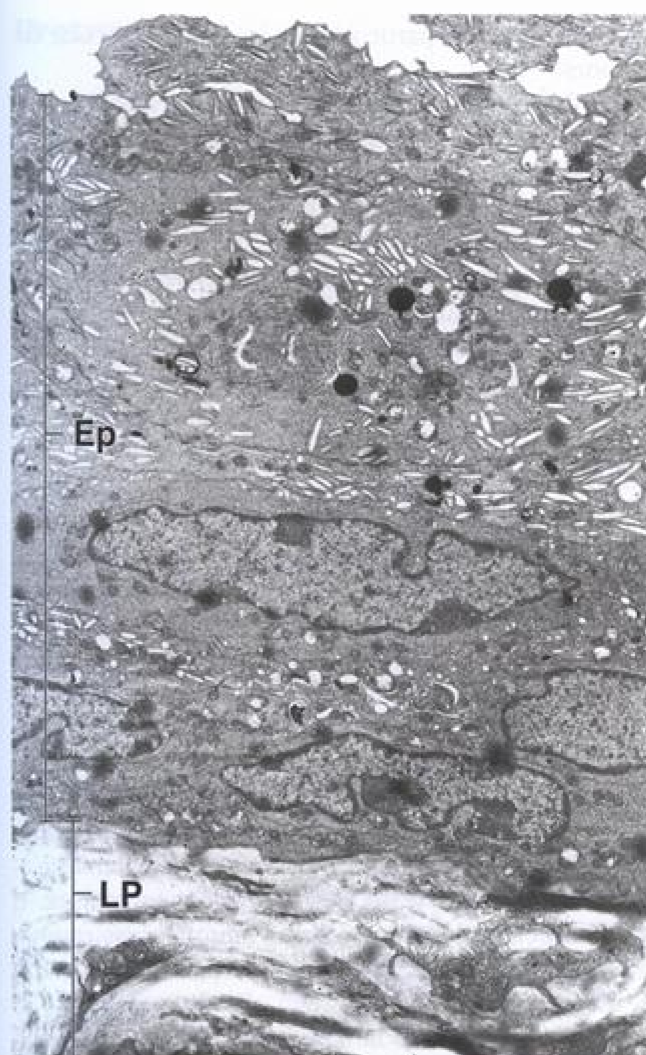


Fig. 20.23. Microfotografía electrónica de transmisión del epitelio de la vejiga. La mucosa de la vejiga consiste en un epitelio de transición (*Ep*) y una lámina propia subyacente (*LP*). Las células epiteliales poseen vesículas fusiformes singulares que se ven incluso con este aumento relativamente escaso. En la figura 20.24 se muestran con más aumento. 5 000 ×.

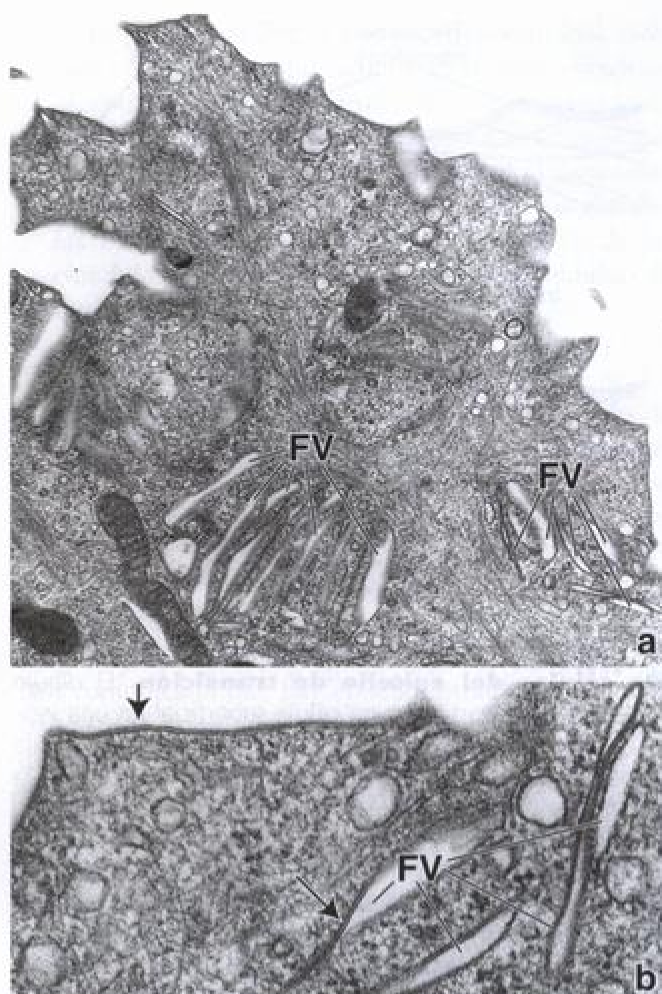


Fig. 20.24. Microfotografía electrónica de transmisión de la porción apical de una célula superficial (de Dogiel) del epitelio de transición. a. El citoplasma contiene vesículas pequeñas, filamentos y mitocondrias, pero la característica más distintiva de la célula consiste en sus vesículas fusiformes (*FV*). 27 000 ×. **b.** Con más aumento se ve que la membrana que forma las vesículas es similar a la membrana plasmática de la superficie celular (*flechas*). Ambas membranas están engrosadas y dan la impresión de tener un grado de rigidez mayor que el de la membrana plasmática de otros sitios. La membrana plasmática engrosada corresponde al corte de una placa superficial. Las vesículas fusiformes se originan por invaginación de las placas en las células epiteliales de la vejiga en estado de relajación. 60 000 ×.

colágeno denso debajo del urotelio. Las paredes de toda la vía carecen de muscular de la mucosa y de submucosa. En las porciones tubulares (uréteres y uretra) suele haber dos capas de músculo liso debajo de la lámina propia:

- La capa interna está dispuesta en una espiral laxa y se describe como ***capa longitudinal***.
- La capa externa está organizada en una espiral apretada y se describe como ***capa circular***.

Obsérvese que esta distribución del músculo liso es la opuesta de la de la muscular externa del tubo digestivo. El músculo liso de las vías urinarias está mezclado con tejido conjuntivo de modo que forma haces paralelos en lugar de láminas musculares puras. Las contracciones peristálticas del músculo liso mueven la orina desde los cálices menores a través del uréter hasta la vejiga.

Uréteres

Cada uréter conduce la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga y tiene 24 a 34 cm de longitud. La porción distal del uréter se introduce en la vejiga y sigue

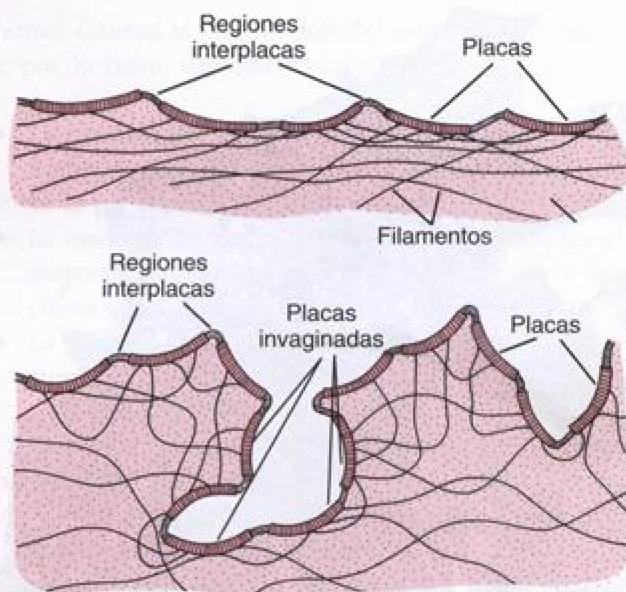


Fig. 20.25. Diagrama de la superficie luminal de las células del epitelio de transición. El *dibujo superior* ilustra parte de una célula superficial en una vejiga distendida; el *dibujo inferior* ilustra la misma célula como se vería en una vejiga relajada. En varios sitios la membrana plasmática está engrosada para formar placas. Las regiones entre las placas consisten en membrana que no está no engrosada. En la vejiga en estado de relajación las placas se invaginan dentro de la célula y, aunque retienen su continuidad con la superficie, en la microscopia electrónica de manera característica aparecen como vesículas fusiformes aisladas. Los filamentos adheridos a la superficie profunda de las placas impedirían el estiramiento excesivo en la vejiga distendida. (Modificada de Staehelin LA, Chlapowski FJ, Bonneville MA. Lumenal plasma membrane of the urinary bladder. I. Three-dimensional reconstruction from freeze-etch images. J Cell Biol 1972;53:73-91.)

un trayecto oblicuo a través de la pared vesical. La superficie luminal de la pared del uréter está revestida por un epitelio de transición (urotelio). El resto de la pared está compuesto por músculo liso y tejido conjuntivo. El músculo liso está organizado en tres capas: una longitudinal interna, una circular media y una longitudinal externa (lámina 74, fig. 1, p. 735). Sin embargo, la capa longitudinal externa sólo está presente en el extremo distal del uréter. Por lo general el uréter está incluido en el tejido adiposo retroperitoneal. El tejido adiposo, los vasos y los nervios forman la adventicia del uréter.

Conforme la vejiga se distiende por la acumulación de orina los orificios ureterales se comprimen, lo que reduce la posibilidad de que haya reflujo urinario hacia los uréteres. La contracción del músculo liso de la pared vesical también comprime los orificios de desembocadura de los uréteres en la vejiga. Esta acción contribuye a prevenir la diseminación de infecciones desde la vejiga y la uretra, que son sitios frecuentes de infección crónica (en particular en las mujeres), hacia los riñones.

En la porción terminal de los uréteres hay una gruesa capa externa de músculo longitudinal además de las dos ya mencionadas, en particular en el segmento ureteral que atraviesa la pared de la vejiga. La mayoría de las descripciones de la musculatura vesical indican que esta capa longitudinal continúa dentro de la pared de la vejiga para formar un componente principal de ella. Sin embargo, el músculo liso de la vejiga no está tan claramente separado en capas bien definidas.

Vejiga

La vejiga es un receptáculo distensible para la orina situado en la pelvis por detrás de la sínfisis pubiana; su forma y su tamaño cambian a medida que se llena. Tiene tres orificios, dos para los uréteres (orificios ureterales) y uno para la uretra (orificio uretral interno). La región triangular definida por estos tres orificios, el ***trígono***, es relativamente lisa y tiene un espesor constante, mientras que el resto de la pared vesical es grueso y con pliegues cuando la vejiga está vacía y delgado y liso cuando la vejiga está distendida. Estas diferencias reflejan los orígenes embriológicos del trígono y del resto de la pared vesical: el trígono deriva de los conductos mesonéfricos embrionarios y la porción principal de la pared tiene su origen en la cloaca.

El músculo liso de la pared vesical forma el ***músculo detrusor***. Hacia el orificio uretral las fibras musculares forman el ***esfínter interno de la uretra***, un músculo circular involuntario ubicado alrededor del orificio de la uretra. Los fascículos musculares lisos del músculo detrusor están organizados de manera menos regular que los de las porciones tubulares de la vía urinaria y, en consecuencia, las haces musculares y colágenos están mezclados al azar (lámina 75, fig. 1, p. 737). La contracción del músculo detrusor de la vejiga comprime todo el órgano y expulsa la orina hacia la uretra.

La vejiga está inervada por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo:

- Las ***fibras simpáticas*** forman un plexo en la adventicia de la pared vesical. Es probable que estas fibras inerven los vasos sanguíneos de la pared.
- Las ***fibras parasimpáticas*** se originan de los segmentos S2 a S4 de la médula espinal y transcurren con los nervios esplácnicos pelvianos hacia la vejiga. Finalizan en ganglios terminales entre los haces musculares y en la adventicia y son las fibras eferentes del ***reflejo de la micción***.
- Las ***fibras sensitivas*** que van desde la vejiga hasta la porción sacra de la médula espinal son las fibras aferentes del reflejo de la micción.

Uretra

La *uretra* es un tubo fibromuscular que conduce la orina desde la vejiga hasta el exterior a través del ***orificio uretral externo***. El tamaño, la estructura y las funciones de la uretra son diferentes en los varones y en las mujeres.

En el varón la uretra sirve como segmento terminal tanto de la vía urinaria como de la vía espermática. Tiene unos 20 cm de longitud y se divide en tres porciones bien definidas:

- *Uretra prostática*, que se extiende por 3 o 4 cm desde el cuello de la vejiga a través de la glándula prostática. Está tapizada por epitelio de transición (urotelio). Los conductos eyaculadores del aparato genital desembocan en la pared posterior de este segmento de la uretra y muchos conductos excretores prostáticos pequeños también desembocan en este segmento.
- *Uretra membranosa*, que se extiende por más o menos 1 cm desde el vértice de la glándula prostática hasta el bulbo del pene. Atraviesa el ***diafragma urogenital*** del piso de la pelvis cuando entra en el periné. El músculo esquelético del diafragma urogenital que rodea la uretra membranosa forma el ***esfínter externo (voluntario) de la uretra***. El epitelio de transición termina en la uretra membranosa. Este segmento está revestido por un epitelio estratificado o seudoestratificado cilíndrico que se parece más al epitelio de la vía espermática que al epitelio de las porciones más proximales de la vía urinaria.
- *Uretra esponjosa (peniana)*, que se extiende por unos 15 cm a través de toda la longitud del pene y se abre a la superficie corporal a la altura del ***glande***. Mientras atraviesa la longitud del pene la uretra se halla rodeada por el ***cuerpo esponjoso***. Está tapizada por un epitelio seudoestratificado cilíndrico excepto en su extremo distal, donde su revestimiento es de epitelio estratificado plano que se continúa con el de la piel del pene. En la uretra esponjosa desembocan los conductos excretores de las ***glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper)*** y de las ***glándulas uretrales*** mucosecretantes (***glándulas de Littré***).

En la mujer la uretra es corta dado que mide de 3 a 5 cm de longitud desde la vejiga hasta el vestíbulo de la vagina, donde normalmente termina justo detrás del clítoris. Según la descripción tradicional, la mucosa posee pliegues longitudinales. Lo mismo que en la uretra masculina, al principio el revestimiento es de epitelio de transición (una continuación del epitelio vesical) pero cambia y se convierte en epitelio estratificado plano antes de su terminación. Algunos investigadores han comunicado que hay epitelio estratificado cilíndrico y seudoestratificado cilíndrico en la porción media de la uretra femenina.

Una gran cantidad de ***glándulas uretrales*** pequeñas, en particular en la parte proximal de la uretra, vierten sus secreciones hacia la luz uretral. Otras glándulas, las ***glándulas parauretrales***, que son homólogas de la próstata masculina, envían su secreción a ***conductos parauretrales*** comunes. Estos conductos desembocan a cada lado del orificio uretral externo. Las glándulas producen una secreción alcalina. La lámina propia es una capa de tejido conjuntivo muy vascularizada que se parece al cuerpo esponjoso masculino. Donde la uretra perfora el diafragma urogenital (porción membranosa de la uretra) el músculo estriado de esta estructura forma el esfínter uretral externo (voluntario).

21

Sistema endocrino

GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

El ***sistema endocrino*** produce diversas secreciones denominadas ***hormonas*** (*gr. hormáein, excitar*) que sirven como efectores para regular las actividades de diversas células, tejidos y órganos de la economía. Sus funciones son indispensables para mantener la homeostasis y coordinar el crecimiento y el desarrollo corporales. La función del sistema endocrino es similar a la del sistema nervioso; ambos comunican información a células y órganos periféricos. La comunicación en el

sistema nervioso tiene lugar a través de la transmisión de impulsos nerviosos a lo largo de prolongaciones neuronales y la liberación de neurotransmisores. La comunicación en el sistema endocrino se produce por medio de hormonas, que son transportadas a su destino a través de los espacios del tejido conjuntivo y de los vasos sanguíneos. Estos dos sistemas están relacionados desde el punto de vista funcional. El sistema endocrino produce una respuesta más lenta y más prolongada que el sistema nervioso. Ambos sistemas pueden actuar al mismo tiempo sobre las mismas células y tejidos diana y algunas neuronas secretan hormonas.

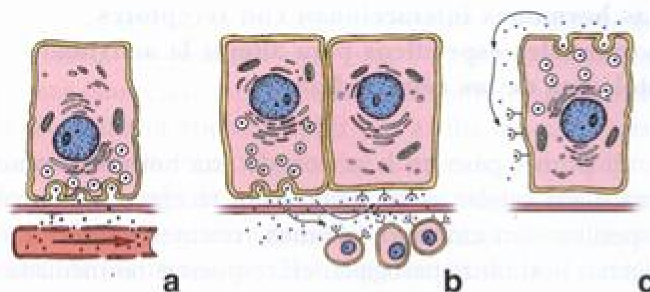


FIGURA 21.1. Mecanismos de control hormonal. Este diagrama esquemático muestra tres tipos básicos de mecanismos de control. **a.** En el control endocrino la hormona se libera desde la célula productora hacia el torrente sanguíneo, que la transporta hasta las células efectoras. **b.** En el control paracrino la hormona es secretada por una célula y actúa sobre células contiguas que expresan receptores específicos. **c.** En el control autocrino la hormona actúa sobre receptores ubicados en la célula que la produce.

Hormonas y sus receptores

En general, una hormona se describe como una sustancia con actividad biológica que actúa sobre células diana específicas

En la definición clásica, una hormona es un producto de secreción de células y órganos endocrinos que pasa al sistema circulatorio (torrente sanguíneo) para ser transportado hasta sus dianas celulares. Durante muchos años este ***control endocrino*** de los tejidos diana se mantuvo como una parte central de la endocrinología. Investigaciones recientes indican que varias hormonas y sustancias con actividad hormonal no siempre se liberan hacia la sangre sino que pasan a los espacios del tejido conjuntivo donde pueden actuar sobre células contiguas o difundirse hacia dianas celulares cercanas que expresan receptores específicos para esa hormona en particular. Este tipo de acción hormonal se conoce como ***control paracrino***. Además, algunas células expresan receptores para hormonas que ellas mismas secretan. Este tipo de acción hormonal se conoce como ***control autocrino***. Estas hormonas regulan la actividad de la misma célula. En la *figura 21.1* se reseñan diversos mecanismos de control hormonal.

Las hormonas comprenden tres clases de compuestos

Las células del sistema endocrino liberan más de 100 hormonas y sustancias con actividad hormonal que desde el punto de vista químico se dividen en tres clases de compuestos:

- ***Esteroides***, compuestos derivados del colesterol que son sintetizados y secretados por células de los ovarios, de los testículos y de la corteza suprarrenal. Estas hormonas (***esteroides gonadales y corticosuprarrenales***) son liberadas hacia el torrente sanguíneo y transportadas hasta sus dianas celulares con la ayuda de proteínas plasmáticas o proteínas transportadoras especializadas como la ***proteína fijadora de andrógenos***. Las proteínas transportadoras protegen a la hormona de la degradación durante su transporte hasta el tejido diana. Cuando se la necesita, la hormona se libera de la proteína transportadora para activarse.
- ***Proteínas, polipéptidos y péptidos pequeños***, que son sintetizados y secretados por células del hipotálamo, la hipófisis, la glándula tiroides, la paratiroides y el páncreas y por células endocrinas diseminadas en los aparatos digestivo y respiratorio. Las hormonas de este grupo (p. ej., ***insulina***, ***glucagón***, ***hormona del crecimiento*** [*GH*] o ***somatotrofina*** [*STH*], ***adrenocorticotrofina*** [*ACTH*], ***hormona foliculoestimulante*** [*FSH*], ***hormona luteinizante*** [*LH*], ***hormona antidiurética*** [*ADH*], ***oxitocina***, ***interleucinas***, ***factores de crecimiento diversos***), al liberarse hacia la circulación, se disuelven con facilidad en la sangre y por lo general no necesitan proteínas transportadoras especiales. Sin embargo, la mayoría de los polipéptidos y las proteínas, si no es que todos, tiene proteínas transportadoras específicas (p. ej., ***proteína fijadora de factor de crecimiento símil insulina*** o *IGFBP*).
- ***Análogos y derivados de aminoácidos y ácido araquidónico***, incluidas las ***catecolaminas*** (noradrenalina y adrenalina —derivados de fenilalanina/tirosina—) y las ***prostaglandinas***, las ***prostaciclinas*** y los ***leucotrienos*** (derivados del ácido araquidónico), que son sintetizados y secretados por muchas neuronas, así como por una gran variedad de células, incluidas las células de la médula suprarrenal. También forman parte de este grupo de compuestos las ***hormonas tiroideas***, los derivados yodados del aminoácido tirosina que sintetiza y secreta la glándula tiroides. Al ser liberadas hacia la circulación, las catecolaminas se disuelven fácilmente en la sangre, a diferencia de las hormonas tiroideas, que se unen a la fracción de prealbúmina de las proteínas séricas (***transtiretina***) y a una ***proteína fijadora de tiroxina*** especializada.

Las hormonas interaccionan con receptores hormonales específicos para alterar la actividad biológica de las células diana

El primer paso en la acción de una hormona sobre una diana celular es su unión a un receptor hormonal específico. Sin embargo, estudios recientes indican que algunas hormonas participan en respuestas no mediadas por receptor. Las hormonas interaccionan con sus receptores expuestos sobre la superficie de la diana celular o dentro de su citoplasma o núcleo. En general se han identificado dos grupos de receptores hormonales:

- ***Receptores de la superficie celular***, que interaccionan con hormonas peptídicas o catecolaminas que no pueden penetrar en la membrana celular. La activación de estos receptores por su unión a la hormona rápidamente genera una gran cantidad de moléculas intracelulares pequeñas llamadas ***segundos mensajeros***. Estas moléculas amplifican la señal iniciada por la interacción hormona-receptor y se producen por activación de proteínas G asociadas con la membrana. Entre los ejemplos de estos sistemas pueden mencionarse el ***sistema adenilato ciclasa/cAMP*** (para la mayoría de las hormonas proteicas y las catecolaminas), el ***sistema guanilato ciclasa/cGMP*** (un sistema antagónico de la acción del cAMP en algunas hormonas proteicas), el ***sistema de tirosina cinasa*** (para la insulina y el factor de crecimiento epidérmico [EGF]), el ***sistema del fosfatidilinositol*** (para ciertas hormonas como la oxitocina, la hormona liberadora de gonadotrofinas [GnRH], la angiotensina II y neurotransmisores como la adrenalina) y la ***activación de canales iónicos*** (para la mayor parte de los neurotransmisores).

  Las moléculas de segundo mensajero en su mayoría ejercen una acción estimulante sobre el metabolismo celular. Los ejemplos de este tipo de moléculas incluyen ***adenosinamonofosfato cíclico*** (***cAMP***), ***1,2-diacilglicerol*** (***DAG***), ***inositol 1,4,5-trifosfato*** (***IP$_3$***) y ***Ca2$^+$***. El compuesto ***guanosinamonofosfato cíclico*** (***cGMP***), que interfiere en la producción de cAMP, produce una respuesta sobre todo inhibidora. Las moléculas de segundo mensajero producidas por las reacciones en cascada de estos sistemas alteran el metabolismo celular y producen respuestas específicas de hormona (*fig. 21.2*).

- ***Receptores intracelulares***, que están ubicados dentro de la célula (sobre todo en el núcleo) y son utilizados por los esteroides y las hormonas tiroideas que pueden penetrar con facilidad tanto en la membrana plasmática como en la membrana nuclear. Estos receptores consisten en complejos multiproteicos grandes de chaperonas (proteínas tutoras o carabinas proteicas) que poseen tres dominios de unión: una región de unión a la hormona, una región de unión al DNA y una región aminoterminal. La unión de la hormona a estos receptores causa la transformación alostérica del receptor en una forma que se une al DNA cromosómico y estimula la actividad de la RNA polimerasa. Esto, a su vez, aumenta la transcripción del DNA en mRNA, lo cual conduce a la producción de proteínas nuevas que regulan el metabolismo celular. En consecuencia, las hormonas que actúan sobre

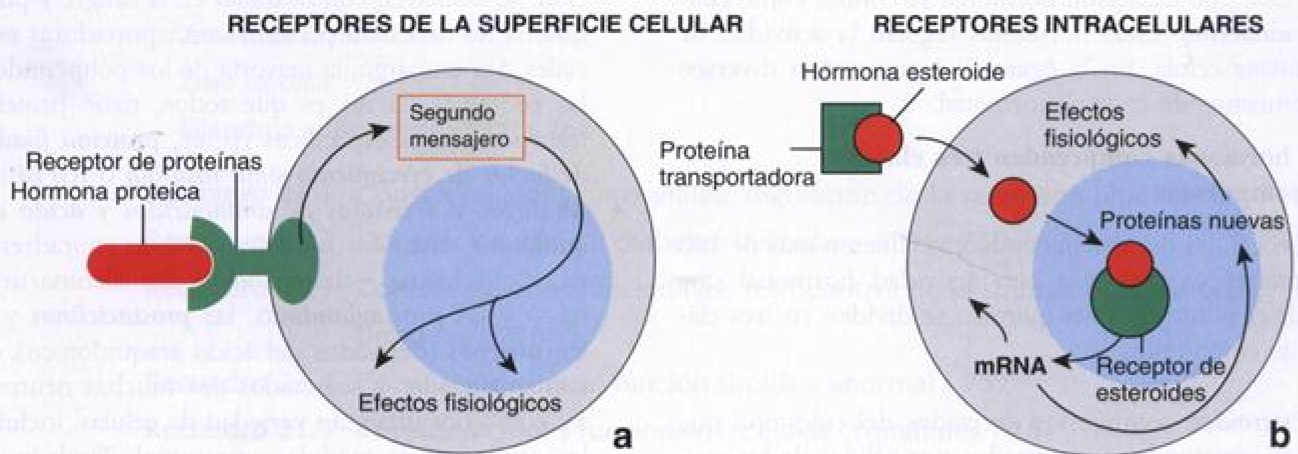


FIGURA 21.2. Mecanismos generales de acción hormonal. a. Este diagrama esquemático muestra el fundamento de la acción de las hormonas proteicas que comprende la participación de receptores de la superficie celular. Las moléculas hormonales se unen al receptor e inician la síntesis de moléculas de segundo mensajero. Estas moléculas a su vez activan una cascada de reacciones que producen respuestas específicas de la hormona en la célula estimulada. **b.** En este diagrama se muestra el mecanismo de acción de las hormonas esteroides, las que utilizan receptores intracelulares. La unión de la hormona al receptor determina la transformación alostérica del receptor en una forma que se une al DNA. Esta unión conduce a la transcripción del DNA en un mRNA y a la producción de proteínas nuevas que desencadenan respuestas específicas de la hormona en la célula estimulada.

receptores intracelulares influyen sobre la expresión génica de modo directo y no necesitan la colaboración de un segundo mensajero (véase fig. 21.2).

Regulación de la secreción hormonal y mecanismo de retrocontrol

La regulación de las funciones hormonales está a cargo de mecanismos de retrocontrol

La producción hormonal con frecuencia está regulada desde el órgano diana por ***mecanismos de retrocontrol***. En general el retrocontrol ocurre cuando la respuesta a un estímulo (acción de la hormona) tiene un efecto sobre el estímulo original (célula secretora de la hormona). La índole de esta respuesta determina el tipo de retrocontrol. Este mecanismo puede ser de dos tipos de retrocontrol: un ***retrocontrol de tipo negativo*** que ocurre cuando la respuesta disminuye el estímulo original y uno mucho más común, el ***retrocontrol positivo***, que ocurre cuando la respuesta aumenta el estímulo original.

Para comprender mejor la función de los mecanismos de retrocontrol se puede tomar como ejemplo un sistema acondicionador de aire, que también utiliza un sistema de retrocontrol negativo simple. Cuando el compresor produce aire frío suficiente para disminuir la temperatura por debajo del nivel ajustado en el termostato este último se dispara y apaga el compresor. En este sistema de retrocontrol negativo el compresor detecta la temperatura más baja y disminuye su respuesta (suspende su producción de aire frío). Cuando la temperatura vuelve a subir por arriba del nivel ajustado el retrocontrol negativo se suspende y el compresor se enciende de nuevo (para más información sobre retrocontrol negativo véanse las consideraciones funcionales de los recuadros 21.1 [Regulación de la secreción hipofisaria] y 21.3 [Retrocontrol de la síntesis de hormonas tiroideas]).

Las actividades de las hormonas están controladas en forma constante en muchos niveles, desde los procesos biosintéticos moleculares hasta las consecuencias finales de la acción hormonal. En las secciones sobre hipófisis, hipotálamo y glándula tiroides se comentan varios ejemplos de mecanismos de retrocontrol.

En muchos órganos hay células secretoras de hormonas para regular su actividad

Este capítulo se ocupa sobre todo de las glándulas endocrinas bien definidas que liberan sus hormonas hacia el torrente sanguíneo para que se transporten hasta sus células y órganos diana. En otros capítulos se comenta la función endocrina del tejido adiposo y de ciertas células de las gónadas, el hígado, los riñones y el tubo digestivo. Las células del ***sistema gastroenteropancreático*** (*GEP*) forman una colección de células endocrinas en el organismo. Además de su función endocrina las células de este sistema ejercen un control

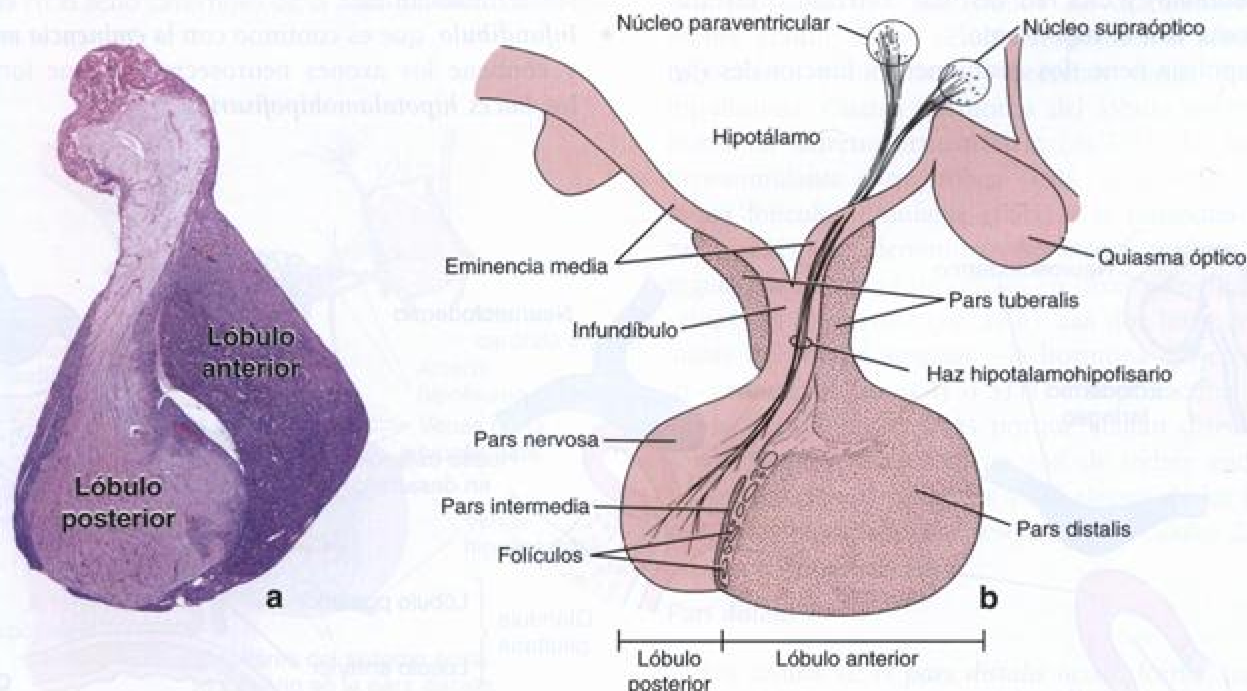


FIGURA 21.3. Glándula pituitaria. a. Microfotografía de una glándula pituitaria humana. Los lóbulos de la glándula pueden indentificarse sobre la base de su aspecto, ubicación e interrelación. 7×. **b.** Dibujo de una glándula pituitaria humana y de las regiones hipotalámicas relacionadas. El lóbulo anterior de la pituitaria está compuesto por la pars distalis, la pars tuberalis y la pars intermedia; el lóbulo posterior consiste en el infundíbulo y la pars nervosa.

autocrino y paracrino de la actividad de sus propias células y de las células epiteliales contiguas por difusión de secreciones peptídicas a través de los espacios extracelulares.

■ GLÁNDULA PITUITARIA (HIPÓFISIS)

La *glándula pituitaria* o *hipófisis* y el hipotálamo (la porción del diencéfalo a la que está unida la hipófisis) están vinculados morfológica y funcionalmente en el control endocrino y neuroendocrino de otras glándulas endocrinas. Dado que desempeñan papeles centrales en varios sistemas reguladores de retrocontrol, con frecuencia se denominan los "órganos maestros" del sistema endocrino.

Estructura macroscópica y desarrollo

La hipófisis está compuesta por tejido epitelial glandular y tejido nervioso (secretor)

La *hipófisis* es una glándula endocrina compuesta, del tamaño de un guisante, que pesa 0,5 g en los varones y 1,5 g en las mujeres multíparas (es decir, las mujeres que han tenido dos o más partos). Está situada centralmente en la base del cerebro y ocupa una depresión con forma de silla de montar en el hueso esfenoides que se llama *silla turca*. Un pedículo corto (el *infundíbulo*) y una red vascular conectan la glándula pituitaria con el hipotálamo.

La hipófisis tiene dos componentes funcionales (*fig. 21.3*):

- *Lóbulo anterior* (*adenohipófisis*), que es el tejido epitelial glandular.
- *Lóbulo posterior* (*neurohipófisis*), que es el tejido nervioso secretor.

Estas dos porciones son de origen embriológico diferente. El lóbulo anterior de la hipófisis deriva de una evaginación del *ectodermo de la orofaringe* hacia el encéfalo (*bolsa de Rathke*), mientras que el lóbulo posterior tiene su origen en un brote que prolifera caudalmente (el futuro infundíbulo) desde el *neuroectodermo del piso del tercer ventrículo* (diencéfalo) del sistema nervioso central en desarrollo (*fig. 21.4*).

El lóbulo anterior de la hipófisis está compuesto por tres derivados de la bolsa de Rathke:

- *Pars distalis*, que forma la mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis y surge de la pared anterior engrosada de la bolsa de Rathke.
- *Pars intermedia*, que es un resto adelgazado de la pared posterior de la bolsa que linda con la pars distalis.
- *Pars tuberalis*, que deriva de las paredes laterales engrosadas de la bolsa de Rathke y forma un collar o vaina alrededor del infundíbulo.

El infundíbulo embrionario da origen al lóbulo posterior de la hipófisis, que consiste en las porciones siguientes:

- *Pars nervosa*, que contiene axones neurosecretores y sus terminaciones.
- *Infundíbulo*, que es continuo con la *eminencia media* y contiene los axones neurosecretores que forman los *haces hipotalamohipofisarios*.

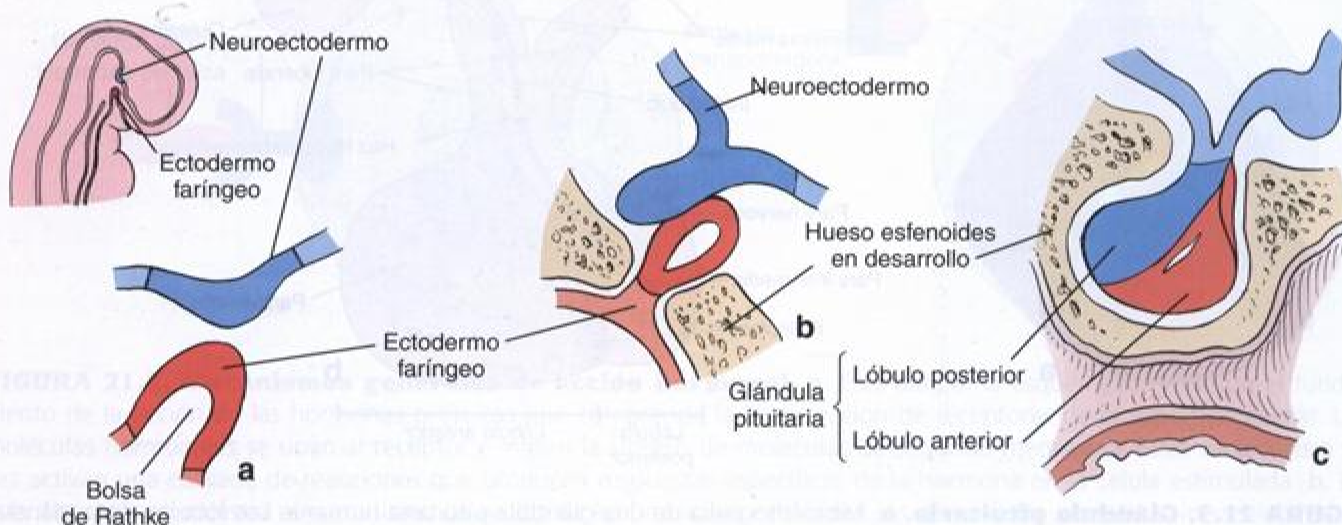


FIGURA 21.4. Desarrollo embrionario de la glándula pituitaria. En este diagrama están representadas las etapas secuenciales (**a** a **c**) en el desarrollo de la glándula pituitaria.

Irrigación

Para comprender las funciones de la hipófisis es importante conocer su irrigación poco habitual. La hipófisis está irrigada por dos grupos de vasos (*fig. 21.5*):

- Las ***arterias hipofisarias superiores*** irrigan la pars tuberalis, la eminencia media y el tallo infundibular. Estos vasos son ramas de las arterias carótidas internas y de las comunicantes posteriores del polígono arterial de Willis.
- Las ***arterias hipofisarias inferiores*** irrigan principalmente la pars nervosa. Estos vasos son ramas exclusivamente de las arterias carótidas internas. Una observación funcional importante es que la mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis no tiene irrigación arterial directa.

El sistema porta hipotalamohipofisario provee el enlace crucial entre el hipotálamo y la hipófisis

Las arterias que irrigan la pars tuberalis, la eminencia media y el tallo infundibular dan origen a capilares fenestrados (el plexo capilar primario). Estos capilares drenan en venas llamadas ***venas porta hipofisarias***, que transcurren a lo largo de la pars tuberalis y dan origen a una segunda red capilar fenestrada (el plexo capilar secundario). Este sistema vascular transporta las secreciones neuroendocrinas de los nervios hipotalámicos desde sus sitios de liberación en la eminencia media y el tallo infundibular directamente hasta las células de la pars distalis.

La mayor parte de la sangre de la glándula pituitaria drena en el seno cavernoso de la base del diencéfalo, que

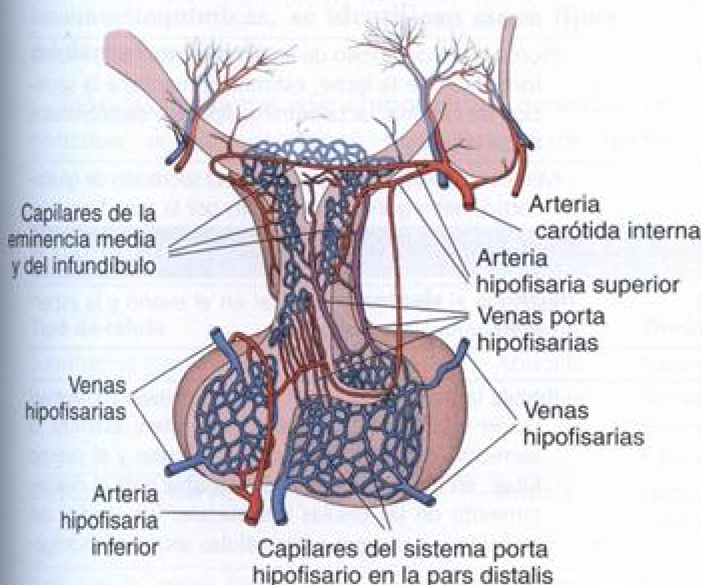


FIGURA 21.5. Diagrama de la irrigación de la glándula pituitaria. Las venas porta hipofisarias comienzan en los lechos capilares de la eminencia media y el infundíbulo y terminan en los capilares de la pars distalis.

está comunicado con la circulación sistémica. Sin embargo, algunos datos indican que la sangre puede fluir a través de venas porta breves desde la pars distalis hacia la pars nervosa y esa sangre desde la pars nervosa puede continuar hacia el hipotálamo. Estas comunicaciones cortas proveen una vía por la cual las hormonas del lóbulo anterior de la glándula pituitaria podrían ejercer un retrocontrol directo sobre el encéfalo sin tener que completar todo el circuito de la circulación sistémica.

Inervación

Los nervios que entran en el tallo infundibular y la pars nervosa desde los núcleos hipotalámicos son componentes del lóbulo posterior de la glándula pituitaria (véase más adelante). Los nervios que se introducen en el lóbulo anterior son fibras posganglionares del sistema nervioso autónomo y tienen función vasomotora.

Estructura y función de los lóbulos pituitarios

Lóbulo anterior de la glándula pituitaria (adenohipófisis)

El lóbulo anterior de la glándula pituitaria regula otras glándulas endocrinas y algunos tejidos no endocrinos

La mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis tiene la organización típica del tejido endocrino. Las células se distribuyen en cúmulos y cordones separados por capilares fenestrados de diámetro relativamente grande. Estas células responden a señales del hipotálamo y sintetizan y secretan varias hormonas hipofisarias. Cuatro hormonas del lóbulo anterior —la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), la hormona tiroestimulante o tirotrófica (TSH, tirotrofina), la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH)— se denominan ***hormonas tróficas*** porque regulan la actividad de células en otras glándulas endocrinas del organismo (*fig. 21.6*). Las dos hormonas restantes del lóbulo anterior —la hormona del crecimiento o somatotrofina (GH o STH) y la prolactina (PRL)— no se consideran tróficas porque actúan directamente sobre órganos diana que no son de índole endocrina. Las características generales y los efectos de las hormonas adenohipofisarias se reseñan en el *cuadro 21.1*.

Pars distalis

Las células de la ***pars distalis*** tienen forma, tamaño y propiedades tintoriales variables. Se disponen en cordones y nidos con capilares entremezclados. El fundamento de las primeras descripciones de las células de la pars distalis radicaba sólo en las propiedades tintoriales de las vesículas de secreción intracelulares. Mediante el uso de

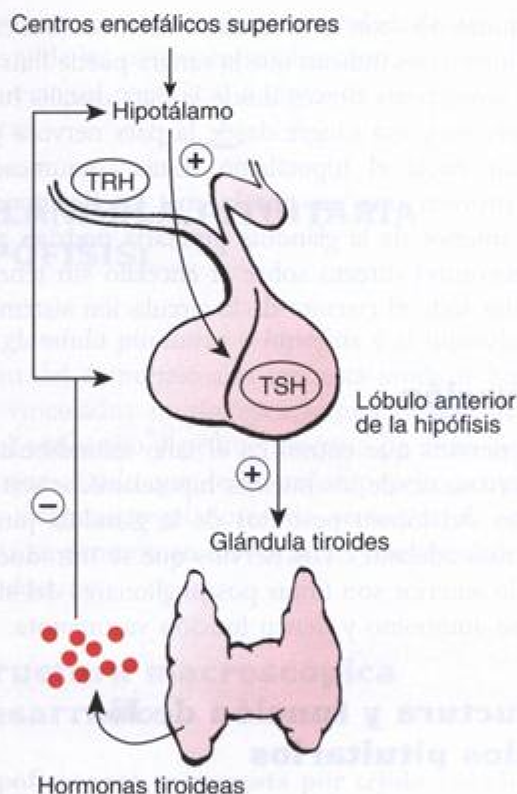


FIGURA 21.6. Interacción del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y la glándula tiroides. La producción de las hormonas tiroideas está regulada mediante un sistema de retrocontrol negativo. Las hormonas tiroideas pueden retrocontrolar el sistema e inhibir la liberación de más de estas hormonas. Esta inhibición ocurre a la altura del lóbulo anterior de la hipófisis y del hipotálamo. El sistema se activa en respuesta a la concentración baja de hormonas tiroideas o en respuesta a las necesidades metabólicas. *TRH,* hormona liberadora de tirotrofina; *TSH,* hormona tiroestimulante (tirotrofina).

CUADRO 21.1 Hormonas de la adenohipófisis

Hormona	Composición	Peso molecular (kDa)	Funciones principales
Hormona del crecimiento (somatotrofina, GH, STH)	Proteína de cadena recta (191 aa)	21 700	Estimula el hígado y otros órganos para que sinteticen y secreten factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I), que a su vez estimula la división de células progenitoras situadas en los discos epifisarios de crecimiento y en los músculos esqueléticos, lo que causa el crecimiento corporal
Prolactina (PRL)	Proteína de cadena recta (198 aa)	22 500	Promueve el desarrollo de la glándula mamaria; inicia la formación de la leche; estimula y mantiene la secreción de caseína, lactalbúmina, lípidos y carbohidratos hacia la leche
Hormona adrenocorticotrófica (adrenocorticotrofina, ACTH)	Polipéptido pequeño (39 aa)	4 000	Mantiene la estructura y estimula la secreción de glucocorticoides y gonadocorticoides por la zona fasciculada y la zona reticular de la corteza suprarrenal
Hormona foliculoestimulante (FSH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 111 aa)	28 000	Estimula el desarrollo folicular en el ovario y la espermatogénesis en el testículo
Hormona luteinizante (luteotrofina, LH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 116 aa)	28 300	Regula la maduración final del folículo ovárico, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo; estimula la secreción de esteroides por los folículos y el cuerpo lúteo; en los varones es indispensable para el mantenimiento de las células intersticiales (de Leydig) del testículo y para que estas células secreten andrógenos
Hormona tiroestimulante (tirotrofina, TSH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 112 aa)	28 000	Estimula el crecimiento de las células epiteliales tiroideas; estimula la producción y la liberación de tiroglobulina y hormonas tiroideas

[a]Las cadenas α de la FSH, la LH y la TSH son idénticas y están codificadas por un solo gen; las cadenas β son específicas para cada hormona.
kDa, kilodaltons; aa, aminoácidos.

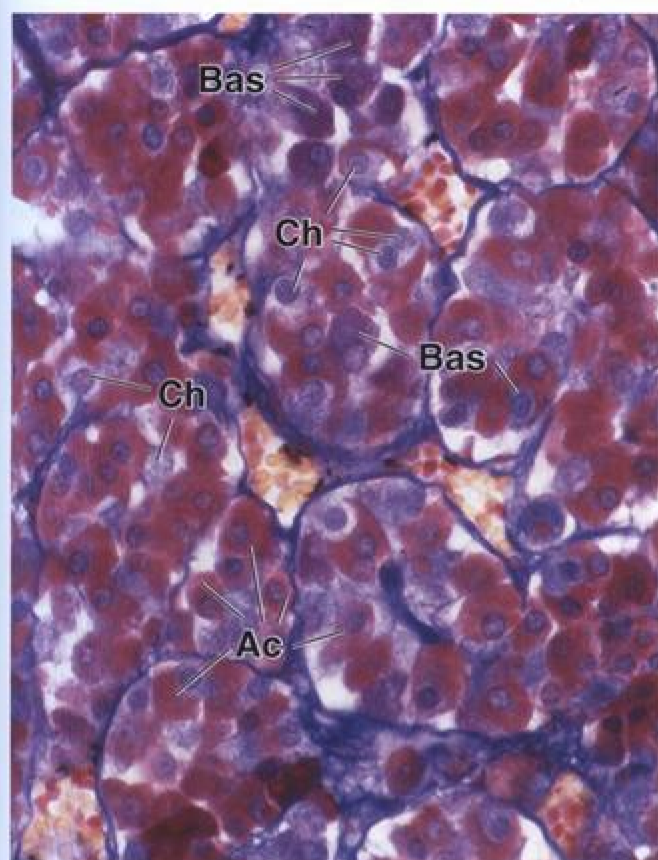


FIGURA 21.7. Microfotografía de la pars distalis de la glándula pituitaria. Esta muestra de la pars distalis está teñida con escarlata cristal brillante, azul de anilina y amarillo de Martius para distinguir los diversos tipos celulares y la estroma de tejido conjuntivo. Los cordones de células están rodeados por una estroma de tejido conjuntivo delicada que aparece teñida de *azul*. Los capilares se ven en asociación estrecha con el parénquima y contienen eritrocitos teñidos de *amarillo*. En la región que aparece aquí las células acidófilas (*Ac*) constituyen el tipo celular más abundante. Su citoplasma está teñido de color *rojo cereza*. Las células basófilas (*Bas*) están teñidas de *azul*. Las células cromófobas (*Ch*), cuya cantidad es escasa en esta región particular, prácticamente no se han teñido. 640×.

mezclas de colorantes ácidos y básicos (*fig. 21.7*) los histólogos identificaron tres tipos de células según su reacción tintorial, a saber, basófilas (10%), acidófilas (40%) y cromófobas (50%). Sin embargo, esta clasificación no aporta información acerca de la actividad secretora hormonal ni sobre el papel funcional de estas células.

En la pars distalis, mediante reacciones inmunocitoquímicas, se identifican cinco tipos celulares funcionales

Todas las hormonas adenohipofisarias conocidas son proteínas o glucoproteínas pequeñas. Este hecho importante ha conducido a la identificación definitiva de los tipos celulares específicos por medio de la inmunocitoquímica (*cuadro 21.2*). Estos estudios han permitido clasificar las células del lóbulo anterior de la hipófisis en cinco tipos:

- *Somatotrofas* (*células GH*), que son muy comunes en la pars distalis y constituyen alrededor del 50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células ovales, de tamaño mediano, tienen un núcleo redondeado central y producen ***somatotrofina*** (*GH*). La presencia de vesículas eosinófilas en su citoplasma

CUADRO 21.2 Características tintoriales de las células de la adenohipófisis

Tipo de célula	Porcentaje del total	Tinción general	Tinción específica	Producto
Somatotrofa (célula GH)	50	Acidófila	Naranja G (PAS –)	Hormona del crecimiento (GH)
Lactotrofa (célula PRL)	15-20	Acidófila	Naranja G (PAS –) Eritrosina de Herlant Carmosina de Brooke	Prolactina (PRL)
Corticotrofa (célula ACTH)	15-20	Basófila	Hematoxilina plúmbica (PAS +)	Proopiomelanocortina (POMC), que en los seres humanos se fragmenta en adrenocorticotrofina (ACTH) y β-lipotrofina (β-LPH)
Gonadotrofa (células FSH y LH)	10	Basófila	Aldehído-fucsina Aldehído-tionina (PAS +)	Hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)
Tirotrofa (célula TSH)	~5	Basófila	Aldehído-fucsina Aldehído-tionina (PAS +)	Tirotrofina (TSH)

las clasifica dentro del tipo celular acidófilo. Tres hormonas hipotalámicas regulan la liberación de GH desde las células somatotrofas. Dos de ellas son hormonas liberadoras hipotalámicas de efectos opuestos: la ***hormona liberadora de hormona del crecimiento*** (***GHRH***), que estimula la liberación de GH por las somatotrofas, y la ***somatostatina***, que inhibe la liberación de GH por estas células. Hace poco en el estómago se aisló una tercera hormona, un péptido de 28 aminoácidos llamado ***ghrelina*** que es un poderoso estimulante de la secreción de GH y parece coordinar la ingesta de alimentos con la secreción de la somatotrofina. Los tumores con producción hormonal activa que se originan en las células somatotrofas se asocian con hipersecreción de GH y causan gigantismo en los niños y acromegalia en los adultos.

- ***Lactotrofas*** (***mamotrofas***, ***células PRL***), que constituyen del 15 a 20% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Son células poliédricas grandes que tienen un núcleo ovalado y producen ***prolactina*** (***PRL***). En su fase de almacenamiento las células lactotrofas poseen vesículas eosinófilas abundantes (la característica histológica de una célula acidófila). Cuando el contenido de estas vesículas se ha liberado, el citoplasma de la célula lactotrofa no se tiñe (la característica histológica de una célula cromófoba). La secreción de PRL está bajo el control inhibidor de la ***dopamina***, una catecolamina producida por el hipotálamo. No obstante, se sabe que la hormona liberadora de tirotrofina (TRH) y el ***péptido inhibidor vasoactivo*** (***VIP***) estimulan la síntesis y la secreción de PRL. Durante el embarazo y la lactancia estas células sufren hipertrofia e hiperplasia y eso determina que la glándula pituitaria aumente de tamaño. Estos procesos son la causa del tamaño mayor de la hipófisis en la mujer multípara.
- ***Corticotrofas*** (***células ACTH***), que también constituyen del 15 a 20% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células poliédricas de tamaño mediano que tienen un núcleo redondeado excéntrico producen una molécula precursora de la ***ACTH*** que se conoce como ***proopiomelanocortina*** (***POMC***). Estas células se tiñen como las basófilas y también son intensamente PAS positivas, a causa de las porciones de carbohidrato asociadas con la POMC. La POMC es escindida adicionalmente por enzimas proteolíticas que hay dentro de las células corticotrofas en varios fragmentos, a saber, ACTH, ***β-lipotrofina*** (***β-LPH***), ***hormona melanocitoestimulante*** (***MSH***), ***β-endorfina*** y ***encefalina***. La liberación de la ACTH está regulada por la ***hormona liberadora de corticotrofina*** (***CRH***) producida por el hipotálamo.
- ***Gonadotrofas*** (***células FSH y LH***), que constituyen alrededor del 10% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células ovaladas pequeñas que tienen un núcleo esferoidal y excéntrico producen tanto ***hormona foliculoestimulante*** (***FSH***) como ***luteotrofina*** (***LH***). Están diseminadas por toda la pars distalis y se tiñen intensamente con los colorantes básicos (de ahí que se las clasifique como células basófilas) y con la reacción del PAS. Muchas células gonadotrofas pueden producir tanto FSH como LH. Sin embargo, los estudios inmunocitoquímicos indican que algunas gonadotrofas sólo producirían una hormona o la otra. La liberación de FSH y LH está regulada por la ***hormona liberadora de gonadotrofinas*** (***GnRH***) producida por el hipotálamo. Tanto la FSH como la LH desempeñan un papel importante en la función de los aparatos reproductores masculino y femenino, lo que se comenta en los capítulos 22 y 23.

CUADRO 21.3 Características microscópicas electrónicas de las células de la adenohipófisis

Tipo de célula	Tamaño/forma	Núcleo/ubicación	Características/tamaño de las vesículas de secreción	Otras características citoplasmáticas
Somatotrofa	Mediano/ovalada	Redondeado/central, con nucléolo prominente	Densas: 350 nm, apiñadas	Ninguna
Lactotrofa	Grande/poliédrica	Ovalado/central	Inactivas: 200 nm, escasas Activas: densas, pleomorfas, 600 nm, escasas	Los lisosomas aumentan después de la lactancia
Corticotrofa	Mediano/poliédrica	Redondeado/excéntrico	100-300 nm	Inclusiones lipídicas, lisosomas grandes, haces de filamentos intermedios perinucleares
Gonadotrofa	Pequeño/ovalada	Redondeado/excéntrico	Densas: 200-250 nm	Aparato de Golgi prominente, cisternas del RER distendidas
Tirotrofa	Grande/poliédrica	Redondeado/excéntrico	Densas: <150 nm	Aparato de Golgi prominente con vesículas abundantes

- *Tirotrofas* (*células TSH*), que constituyen más o menos el 5% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células poliédricas grandes que poseen un núcleo redondeado excéntrico producen ***hormona tirotrófica*** o ***tirotrofina*** (*TSH*). Exhiben basofilia citoplasmática (por eso se las clasifica dentro del grupo de las células basófilas) y se tiñen intensamente con la reacción del PAS. La liberación de la TSH también está bajo el control hipotalámico de la ***TRH***, que además estimula la secreción de PRL. La TSH actúa sobre las células foliculares de la glándula tiroides y estimula la producción de tiroglobulina y de hormonas tiroideas.

Las características distintivas de los cinco tipos celulares del lóbulo anterior de la hipófisis se ven con facilidad con el microscopio electrónico de transmisión (MET). Estas características se reseñan en el *cuadro 21.3*.

Pars intermedia

La ***pars intermedia*** rodea una serie de pequeñas cavidades quísticas que son restos de la luz de la bolsa de Rathke. Las células parenquimatosas de la pars intermedia rodean folículos llenos de coloide. Las células que forman estos folículos aparentemente derivan de diversas células secretoras. La microscopia electrónica de transmisión permite comprobar que estas células poseen complejos de unión apicales y vesículas más grandes que las halladas en las células de la pars distalis. La índole del coloide folicular todavía debe determinarse; sin embargo, con frecuencia contiene detritos celulares. La pars intermedia posee células basófilas y células cromófobas (*fig. 21.8*). A menudo las células basófilas y los quistes se extienden dentro de la pars nervosa.

La función de las células de la pars intermedia en los seres humanos todavía no está dilucidada. No obstante, los estudios realizados en otras especies han permitido saber que las células basófilas poseen vesículas dispersas en su citoplasma que contienen α-endorfina o β-endorfina (un compuesto relacionado con la morfina). En las ranas las células basófilas producen MSH, que estimula la producción de pigmento en los melanocitos y la dispersión del pigmento en los melanóforos. En los seres humanos la MSH no es una hormona funcional bien definida sino un subproducto del procesamiento postraduccional de la β-LPH. Dado que en la pars intermedia humana hay una cantidad reducida de MSH, se considera que las células basófilas de esta región de la hipófisis son corticotrofas.

Pars tuberalis

La ***pars tuberalis*** es una extensión del lóbulo anterior a lo largo del tallo pituitario. Es una región muy vascularizada que contiene las venas del sistema porta hipotalamohipofisario. Las células parenquimatosas están distribuidas en cúmulos y cordones pequeños asociados con vasos sanguíneos. En esta región hay nidos dispersos de células pavimentosas y folículos pequeños formados por células cúbicas. Estas células con frecuencia exhiben inmunorreactividad para ACTH, FSH y LH.

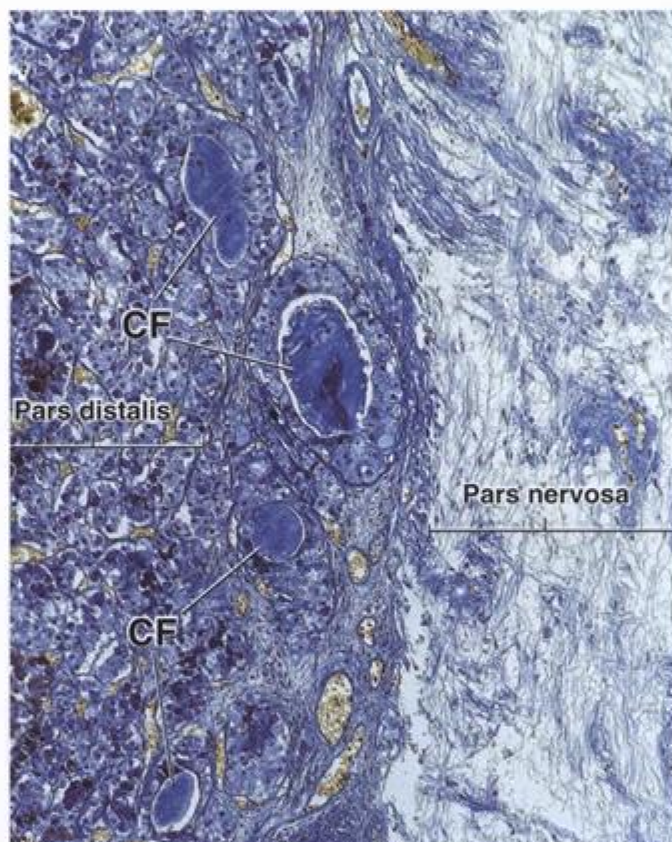


FIGURA 21.8. Microfotografía de la pars intermedia de la glándula pituitaria de un ser humano adulto. En esta microfotografía de una muestra teñida con azul de toluidina se ve la pars intermedia ubicada entre la pars distalis (a la izquierda) y la pars nervosa (a la derecha). En los seres humanos esta porción de la glándula pituitaria es un tanto rudimentaria. No obstante, una característica distintiva de la pars intermedia es la presencia de folículos de diferentes tamaños repletos de coloide (*CF*) y pequeños grupos celulares que consisten en células cromófobas y basófilas. 120×.

Lóbulo posterior de la glándula pituitaria (neurohipófisis)

El lóbulo posterior de la glándula pituitaria es una extensión del sistema nervioso central (SNC) que almacena y libera productos de secreción sintetizados en el hipotálamo

El lóbulo posterior de la glándula pituitaria, también conocido como neurohipófisis, consiste en la ***pars ner-***

Recuadro 21.1 Consideraciones funcionales: regulación de la secreción hipofisaria

La liberación de hormonas desde el lóbulo anterior de la hipófisis está bajo el control significativo del hipotálamo, que regula la liberación de ***hormonas reguladoras hipotalámicas*** en las venas porta hipofisarias. Estas hormonas reguladoras hipotalámicas pueden estimular o inhibir la secreción de las hormonas hipofisarias. Las hormonas reguladoras hipotalámicas se producen en las células del hipotálamo en respuesta a las concentraciones de las hormonas circulantes. Así, las células del lóbulo anterior de la hipófisis pueden ser inhibidas o estimuladas de manera selectiva. Un ***sistema de retrocontrol negativo*** simple regula la síntesis y la liberación de las hormonas liberadoras. Considérese la producción de hormona tiroidea (véase fig. 21.6). Si la concentración sanguínea de hormona tiroidea es alta, no se produce ni se libera TRH. En cambio, si la concentración de la hormona es baja, el hipotálamo libera TRH en el sistema porta hipotalamohipofisario. La TRH estimula células específicas del lóbulo anterior de la hipófisis para que produzcan TSH que, a su vez, estimula al tiroides para que produzca y libere más hormona tiroidea. Conforme aumenta la concentración sanguínea de la hormona tiroidea el sistema de retrocontrol negativo inhibe la liberación de TRH por el hipotálamo. Casi todas las hormonas tróficas producidas por el lóbulo anterior de la hipófisis son reguladas por hormonas liberadoras. La producción de PRL está regulada principalmente por el efecto inhibidor de la dopamina; es decir que la secreción de PRL es inhibida tónicamente por la liberación de dopamina desde el hipotálamo.

vosa y el ***infundíbulo*** que la conecta con el hipotálamo. La pars nervosa, o sea el lóbulo nervioso de la hipófisis, contiene los axones amielínicos y los teledendrones de cerca de 100 000 ***neuronas neurosecretoras*** cuyos somas están en los ***núcleos supraóptico*** y ***paraventricular*** del hipotálamo. Los axones forman el ***haz hipotalamohipofisario*** y son singulares en dos aspectos. En primer lugar, no terminan sobre otras neuronas o células diana sino que lo hacen muy cerca de la red capilar fenestrada de la pars nervosa. En segundo lugar, las neuronas tienen ***vesículas de secreción*** en todas sus partes, es decir en el soma, los axones y los teledendrones. A causa de su intensa actividad secretora, las neuronas tienen corpúsculos de Nissl bien desarrollados y en este aspecto se parecen a las células ganglionares y a las células del asta ventral (anterior) de la médula espinal.

El lóbulo posterior de la hipófisis *no es una glándula endocrina* sino un *sitio de almacenamiento para las neurosecreciones* de las neuronas de los ***núcleos supraóptico*** y ***paraventricular*** del hipotálamo. Los axones amielínicos transportan los productos de la neurosecreción hacia la pars nervosa. Otras neuronas de los núcleos hipotalámicos (que se comentan más adelante) también liberan sus productos de secreción en la red capilar fenestrada del infundíbulo, el primer lecho capilar del sistema porta hipotalamohipofisario.

La microscopia electrónica permite distinguir morfológicamente tres tipos distintos de vesículas de neurosecreción en las terminaciones nerviosas de la pars nervosa

En la pars nervosa hay vesículas limitadas por membrana que son de tres tamaños:

- En las terminaciones axónicas se acumulan vesículas de neurosecreción con diámetros que van de 10 a 30 nm. También forman acumulaciones que dilatan segmentos axónicos cercanos al teledendrón (*fig. 21.9*). Estas dilataciones, llamadas ***cuerpos de Herring***, se ven con el microscopio óptico (*fig. 21.10* y lámina 77, figs. 2 y 3, p. 773).
- Las terminaciones nerviosas también contienen vesículas de 30 nm con acetilcolina. Estas vesículas desempeñarían un papel específico en la liberación de las vesículas de neurosecreción.
- En la misma terminación nerviosa que contiene las otras vesículas limitadas por membrana hay vesículas más grandes (de 50 a 80 nm de diámetro) que se parecen a las vesículas de centro denso de la médula suprarrenal y de las terminaciones nerviosas adrenérgicas.

Las vesículas de neurosecreción limitadas por membrana que se aglomeran para formar los cuerpos de Herring contienen ***oxitocina*** o bien ***hormona antidiurética*** (***ADH***, ***vasopresina***) (*cuadro 21.4*). Cada hormona es un péptido pequeño de nueve aminoácidos. Las dos hormonas sólo difieren en dos de estos aminoácidos. Cada vesícula también contiene ATP y una ***neurofisina***, una proteína que se une a la hormona por medio de enlaces no covalentes. La oxitocina y la ADH se sintetizan como parte de una molécula grande que incluye la hormona y su neurofisina específica. La molécula grande se fragmenta proteolíticamente en la hormona y la neurofisina mientras se traslada desde el pericarion hasta la terminación axónica. La tinción inmunocitoquímica demuestra que la oxitocina y la ADH son secretadas por células diferentes en los núcleos hipotalámicos.

La ADH facilita la reabsorción del agua en los túbulos distales y en los conductos colectores del riñón porque modifica la permeabilidad de las células al agua

El nombre original de la ADH, vasopresina, proviene de la observación de que las grandes dosis no fisiológicas aumentan la tensión arterial porque promueven

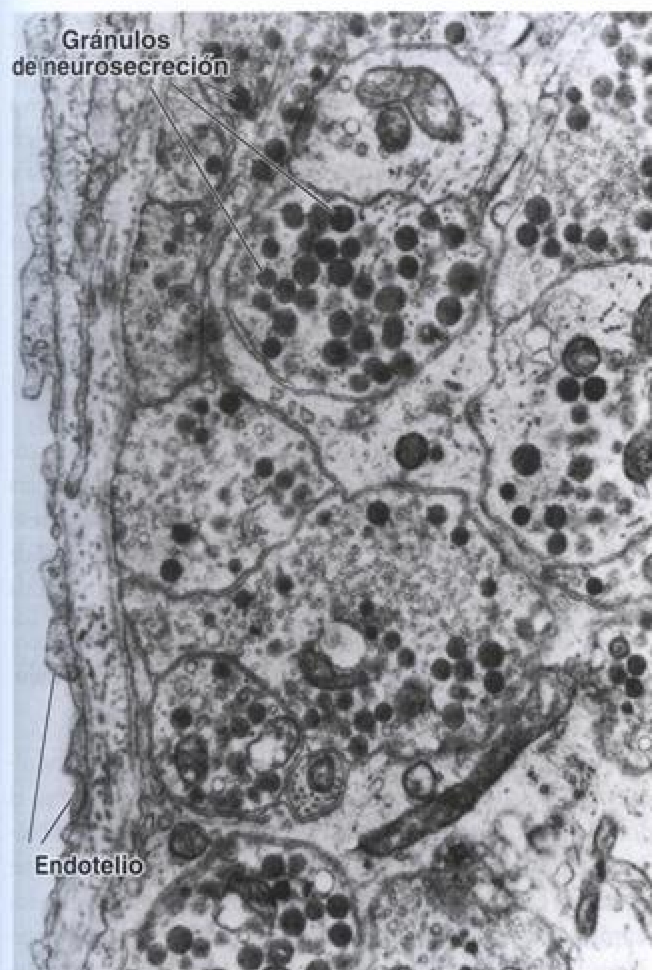


FIGURA 21.9. Microfotografía electrónica del lóbulo posterior de la hipófisis de la rata. En la porción terminal de las prolongaciones axónicas que componen el haz de fibras nerviosas hipotalamohipofisario hay gránulos de neurosecreción y vesículas pequeñas. Muy cerca de las terminaciones nerviosas hay capilares de endotelio fenestrado. 20 000×. (Gentileza de los Dres. Sanford L. Palay y P. Orkland.)

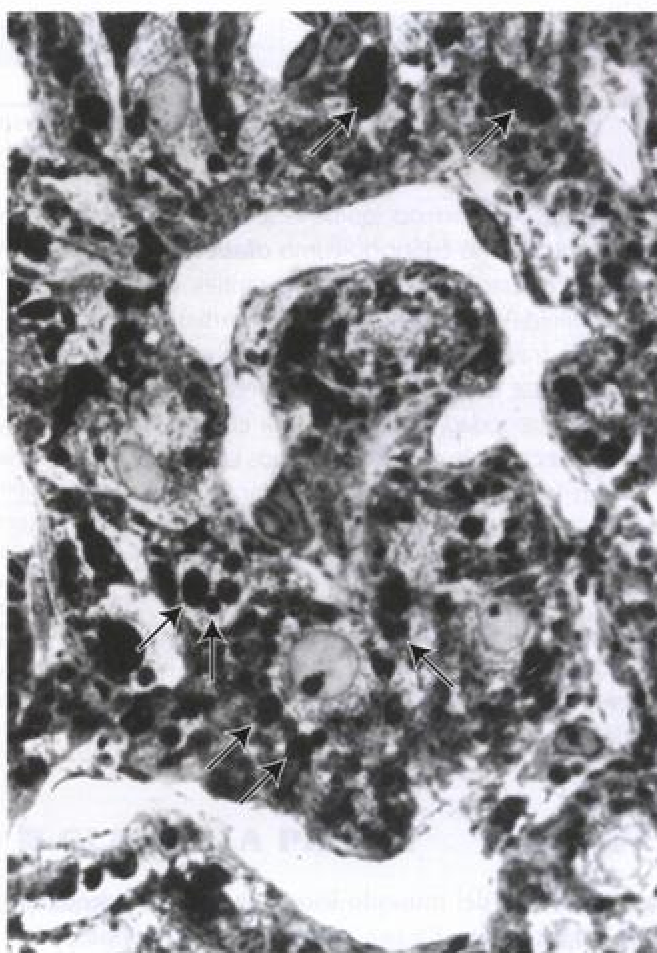


FIGURA 21.10. Microfotografía del lóbulo posterior de la hipófisis de la rata. Las *flechas* señalan las masas redondeadas oscuras llamadas cuerpos de Herring que hay en las terminaciones nerviosas contiguas a los capilares. 1 100×. (Gentileza de los Dres. Sanford L. Palay y P. Orkland.)

CUADRO 21.4 Hormonas de la neurohipófisis

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Oxitocina	Polipéptido de 9 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo[a]	Estimula la actividad de las células contráctiles que rodean los conductos y los alvéolos de las glándulas mamarias para que se expulse la leche; estimula la contracción de las células musculares lisas en el útero gestante
Hormona antidiurética (ADH; vasopresina)	Polipéptido de 9 aminoácidos; dos formas: arginina-ADH (muy común en seres humanos) y lisina-ADH	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo[a]	Disminuye el volumen de la orina al aumentar la reabsorción de agua por los conductos colectores del riñón; disminuye el ritmo de la transpiración en respuesta a la deshidratación; aumenta la tensión arterial al estimular la contracción de las células musculares lisas en la pared de las arteriolas

[a]Los estudios inmunocitoquímicos indican que la oxitocina y la ADH son producidas por grupos separados de neuronas dentro de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los estudios bioquímicos han demostrado que el núcleo supraóptico contiene igual cantidad de ambas hormonas mientras que el núcleo paraventricular contiene más oxitocina que ADH pero menos que la cantidad hallada en el núcleo supraóptico.

Recuadro 21.2 Correlación clínica: diabetes insípida y ADH

La falta o la disminución de la síntesis de ADH conduce a un trastorno conocido como ***diabetes insípida***, en el cual los pacientes producen grandes volúmenes de orina diluida (hasta 20 L de orina por día). Las personas con este trastorno tienen mucha sed, lo que les permite contrarrestar la pérdida de agua mediante la ingesta de una gran cantidad de líquido. Esta enfermedad comúnmente es causada por traumatismos craneanos, tumores u otras lesiones que pueden afectar el hipotálamo o el lóbulo posterior de la hipófisis. El tratamiento de la diabetes insípida suele consistir en la administración de análogos sintéticos de la ADH.

Las concentraciones de ADH anormalmente altas pueden ser consecuencia de tumores hipotalámicos secretores de ADH. Los pacientes con estos tumores retienen agua y emiten una orina muy concentrada.

la contracción del músculo liso en las arterias pequeñas y en las arteriolas. En cambio, las concentraciones fisiológicas de ADH sólo ejercen un efecto mínimo sobre la tensión arterial. El efecto fisiológico primario de la ADH es aumentar la permeabilidad de las porciones distales de la nefrona (o sea el túbulo contorneado distal y los conductos colectores) al actuar sobre la AQP-2 (canal acuoso regulado por ADH), lo que causa una reabsorción rápida de agua a través del epitelio tubular.

La osmolalidad del plasma y el volumen sanguíneo son verificados por receptores especializados del aparato cardiovascular y del riñón (p. ej., cuerpos carotídeos y aparato yuxtaglomerular). Un aumento de la osmolalidad o una disminución del volumen de la sangre estimulan la liberación de ADH. Además, los somas de las neuronas secretoras hipotalámicas también actuarían como osmorreceptores que iniciarían la liberación de ADH. El dolor, los traumatismos, la tensión emocional y compuestos químicos como la nicotina también estimulan la liberación de ADH.

La oxitocina promueve la contracción del músculo liso uterino y de las células mioepiteliales mamarias

La oxitocina es un promotor de la contracción muscular lisa más poderoso que la ADH. Su efecto primario consiste en promover la contracción de:

- El músculo liso uterino durante el orgasmo, la menstruación y el parto.
- Las células mioepiteliales de los alvéolos secretores y de los conductos excretores de la glándula mamaria.

La secreción de oxitocina es desencadenada por estímulos nerviosos que alcanzan el hipotálamo. Estos estímulos inician un reflejo neurohumoral que se parece a un reflejo sensitivomotor simple. En el útero el reflejo neurohumoral se inicia con la distensión de la vagina y el cérvix. En la mama el reflejo es iniciado por el acto de amamantar (succión). La contracción de las células mioepiteliales que rodean la base de las células secretoras alveolares y de las células de los conductos excretores mayores determina que la leche se exprima y atraviese los conductos que se abren en el pezón, es decir que causa la eyección láctea.

Los análogos sintéticos de la oxitocina con frecuencia se utilizan en bombas de infusión intravenosa para iniciar y fortalecer las contracciones uterinas durante el trabajo de parto activo. También se usan preparados de oxitocina de administración nasal para promover la eyección láctea en las mujeres que amamantan.

El pituicito es la única célula específica del lóbulo posterior de la hipófisis

Además de la gran cantidad de axones y teledendrones de las neuronas neurosecretoras hipotaláminas, el lóbulo posterior de la glándula pituitaria contiene fibroblastos, mastocitos y células gliales especializadas que reciben el nombre de ***pituicitos***, en asociación con los capilares fenestrados. Estas células son de forma irregular y tienen muchas ramificaciones, por lo que se parecen a los astrocitos. Sus núcleos son redondeados u ovales y en el citoplasma hay vesículas con pigmento. Al igual que la astroglia, los pituicitos poseen filamentos intermedios específicos formados por la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Con frecuencia los pituicitos tienen prolongaciones que terminan en el espacio perivascular. A causa de sus muchas prolongaciones y su relación con los vasos el pituicito cumple una función de sostén similar a la de los astrocitos en el resto del SNC.

HIPOTÁLAMO

El hipotálamo regula la función hipofisaria

El hipotálamo está ubicado en el medio de la base del cerebro y rodea la porción ventral del tercer ventrículo. Coordina la mayoría de las funciones endocrinas del organismo y sirve como uno de los principales centros de control del sistema nervioso autónomo. Algunas de las funciones que regula son tensión arterial, temperatura corporal, equilibrio hidroelectrolítico, peso corporal y apetito. El hipotálamo sintetiza una gran cantidad de productos de neurosecreción. Además de la oxitocina y la ADH, las neuronas hipotalámicas secretan polipéptidos que promueven e inhiben la secreción y la liberación de hormonas adenohipofisarias (*cuadro 21.5*). Estos polipéptidos hipotalámicos también

CUADRO 21.5 Hormonas reguladoras hipotalámicas

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Dos formas en los seres humanos: polipéptidos de 40 y 44 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en el núcleo arciforme del hipotálamo	Estimula la secreción y la expresión génica de GH por las células somatotrofas
Somatostatina	Polipéptido de 14 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos periventricular, paraventricular y arciforme del hipotálamo	Inhibe la secreción de GH por las células somatotrofas
Dopamina	Catecolamina (derivado de aminoácido)	Somas de neuronas ubicadas en el núcleo arciforme del hipotálamo	Inhibe la secreción de PRL por las células lactotrofas
Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)	Polipéptido de 41 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos arciforme, periventricular y paraventricular medial del hipotálamo	Estimula la secreción de ACTH por las células corticotrofas; estimula la expresión génica de POMC en las células corticotrofas
Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)	Polipéptido de 10 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos arciforme, ventromedial, dorsal y paraventricular del hipotálamo	Estimula la secreción de LH y FSH por las células gonadotrofas
Hormona liberadora de tirotrofina (TRH)	Polipéptido de 3 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos ventromedial, dorsal y paraventricular del hipotálamo	Estimula la secreción y la expresión génica de TSH por las células tirotrofas; estimula la síntesis y la secreción de PRL

se acumulan en terminaciones nerviosas que están cerca de la eminencia media y el tallo infundibular y se liberan en el lecho capilar del sistema porta hipotalamohipofisario para su transporte hacia la pars distalis de la hipófisis.

Un sistema de retrocontrol regula la función endocrina en dos niveles: producción hormonal en la hipófisis y producción de hormonas liberadoras hipotalámicas en el hipotálamo

La concentración circulante de un producto de secreción específico de un órgano diana (una hormona o su metabolito) puede actuar directamente sobre las células de la adenohipófisis o del hipotálamo para regular la secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas (véase fig. 21.6). Los dos niveles de retrocontrol permiten una sensibilidad exquisita en la regulación de la función secretora. La hormona misma normalmente regula la actividad secretora de las células en el hipotálamo y la hipófisis que regulan su secreción.

Además, la información de la mayoría de los estímulos fisiológicos y psicológicos que llegan al encéfalo también alcanza el hipotálamo. El circuito de retrocontrol hipotalamohipofisario provee un mecanismo regulador a través del cual la información general proveniente del SNC contribuye a la regulación del lóbulo anterior de la hipófisis y, en consecuencia, a la regulación de todo el sistema endocrino. La secreción de péptidos reguladores hipotalámicos es el mecanismo primario por el que los cambios del estado emocional se traducen en cambios del estado homeostático fisiológico.

■ GLÁNDULA PINEAL

La *glándula pineal* (cuerpo pineal o epífisis cerebral) es una glándula endocrina o neuroendocrina que regula el ritmo circadiano. Se origina en el neuroectodermo de la porción posterior del techo del diencéfalo y permanece adherida a este por medio de un pedículo corto. En los seres humanos está ubicada en la pared posterior del tercer ventrículo cerca del centro del cerebro. La glándula pineal es una estructura con forma cónica aplanada, como un estróbilo (piña) de pino, de ahí su nombre (*fig. 21.11*). Mide de 5 a 8 mm de largo y de 3 a 5 mm de diámetro y pesa entre 100 y 200 mg.

La glándula pineal tiene dos tipos de células parenquimatosas: los pinealocitos y las células intersticiales (gliales)

Los *pinealocitos* son las células principales de la glándula pineal. Están distribuidos en cúmulos o cordones dentro de lobulillos formados por tabiques de tejido conjuntivo que penetran en la glándula desde la piamadre que cubre su superficie. Estas células poseen un núcleo grande con escotaduras profundas y un nucléolo prominente o más y un citoplasma que contiene inclusiones lipídicas. Cuando se los examina con el MET se comprueba que los pinealocitos exhiben orgánulos citoplasmáticos típicos junto con una gran cantidad de vesículas limitadas por membrana y de centro denso en sus prolongaciones citoplasmáticas alargadas y complejas. Las prolongaciones también contienen una gran abundancia de haces paralelos de microtúbulos. Los extremos bulbosos expandidos de las prolongaciones están asociados con capilares sanguíneos.

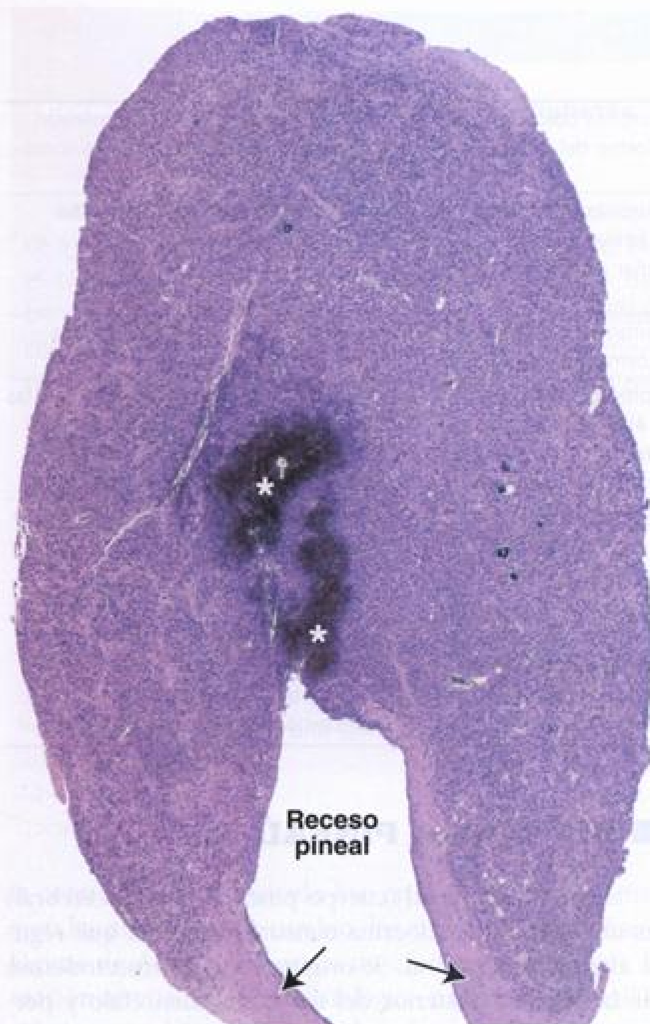


FIGURA 21.11. Microfotografía de la glándula pineal infantil. Este corte teñido con H-E es producto de una sección mediana de la glándula que tiene forma de piña. El extremo glandular anterior cónico aparece en la parte superior de la microfotografía. Las *flechas* señalan la parte de la glándula que se conecta con la comisura posterior. La glándula pineal se forma por una evaginación de la porción posterior del techo del tercer ventrículo (diencéfalo). Las regiones oscuras señaladas por *asteriscos* son consecuencia de una hemorragia dentro de la glándula. 25×.

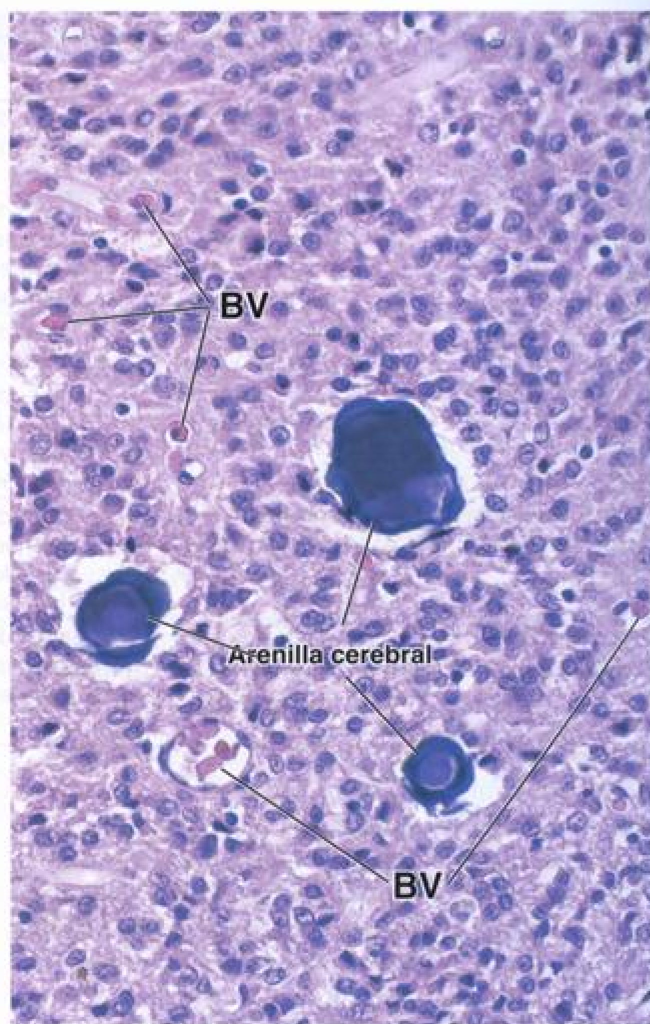


FIGURA 21.12. Microfotografía de la glándula pineal humana. Esta microfotografía con más aumento muestra las concreciones características llamadas acérvulos cerebrales o arenilla cerebral. Los pinealocitos (células principales de la glándula pineal) constituyen la mayoría de las células que aparecen en este campo y se disponen en cúmulos o en cordones. Los vasos sanguíneos (*BV*) que contienen eritrocitos se ven sin dificultad; también hay muchos otros vasos sanguíneos pero no pueden reconocerse con este aumento porque no contienen hematíes. 250×.

Esta característica es muy indicativa de una actividad neuroendocrina.

Las ***células intersticiales*** (***gliales***) constituyen alrededor del 5% del total de la población celular de la glándula. Poseen características tintoriales y ultraestructurales muy semejantes a las de los astrocitos y recuerdan los pituicitos del lóbulo posterior de la hipófisis.

Además de los dos tipos celulares la glándula pineal humana se caracteriza por tener concreciones calcáreas conocidas como ***acérvulos cerebrales*** o ***arenilla cerebral*** (*fig. 21.12*). Estas concreciones parecen ser producto de la precipitación de fosfatos y carbonatos de calcio sobre las proteínas transportadoras que se liberan hacia el citoplasma cuando las secreciones pineales sufren exocitosis. Las concreciones se ven ya en la infancia y aumentan en cantidad conforme pasan los años. Dado que son opacas a los rayos X y están ubicadas en el plano sagital del encéfalo, sirven como marcadores convenientes en los estudios radiográficos y de ***tomografía computarizada***.

La glándula pineal humana relaciona la intensidad y la duración de la luz con la actividad endocrina

La glándula pineal es un órgano fotosensible y un cronómetro y regulador importante del ciclo día/noche (ritmo circadiano). Obtiene información acerca de los

ciclos de luz y oscuridad desde la retina a través de ***haz retinohipotalámico***, que se comunica en el núcleo supraquiasmático con haces nerviosos simpáticos que llegan hasta la glándula pineal. Durante el día los impulsos luminosos inhiben la producción de la hormona principal de la glándula pineal, la ***melatonina***. Por lo tanto la actividad pineal, según se cuantifica por las modificaciones de la concentración plasmática de melatonina, aumenta durante la oscuridad y disminuye con la luminosidad. En los seres humanos estos cambios circadianos de la secreción de melatonina cumplen una función importante en la regulación de los ritmos corporales diarios.

La melatonina se libera en la oscuridad y regula la función reproductora en los mamíferos al inhibir la actividad esteroidogénica de las gónadas (*cuadro 21.6*). La producción de los esteroides gonadales es regulada por la acción inhibidora de la melatonina sobre las células nerviosas neurosecretoras situadas en el hipotálamo (núcleo arciforme) que producen GnRH. La inhibición de la GnRH causa una disminución de la liberación de FSH y LH desde el lóbulo anterior de la hipósfisis. Además de melatonina, los extractos de glándulas pineales de muchos animales contienen una gran cantidad de neurotransmisores (como ***serotonina***, ***noradrenalina***, ***dopamina*** e ***histamina***) y hormonas reguladoras hipotalámicas (como ***somatostatina*** y ***TRH***). Desde el punto de vista clínico los tumores que destruyen la glándula pineal se asocian con pubertad precoz.

Los estudios en animales demuestran que la información relacionada con la duración de la luz diurna llega a la glándula pineal desde los fotorreceptores de la retina. Así, la glándula pineal ejerce influencia sobre la actividad sexual estacional. Estudios recientes en seres humanos indican que esta glándula desempeña un papel en la adaptación a los cambios súbitos de la duración del día, como los que sufren las personas que viajan en avión y atraviesan varios husos horarios. Además, la glándula pineal cumpliría una función en la alteración de las respuestas emocionales ante la corta duración del día durante el invierno en las zonas climáticas templadas y subárticas (trastorno afectivo estacional o SAD).

GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides está situada en la región anterior del cuello contigua a la laringe y la tráquea

La ***glándula tiroides*** es una glándula endocrina bilobulada que está situada en la región anterior del cuello y consiste en dos ***lóbulos laterales*** grandes unidos por un ***istmo***, que es una delgada banda de tejido tiroideo. Los dos lóbulos, cada uno de ~5 cm de longitud, 2,5 cm de ancho y 20 a 30 gr de peso, están situados a ambos lados de la laringe y la porción proximal de la tráquea. El istmo cruza la línea media por delante del extremo proximal de la tráquea. Con frecuencia desde el istmo se extiende hacia arriba un ***lóbulo piramidal***. La glándula está rodeada por una fina cápsula de tejido conjuntivo que envía tabiques hacia el interior del parénquima para delimitar parcialmente lobulillos irregulares. Las unidades funcionales de la glándula son los ***folículos*** secretores.

La glándula tiroides se desarrolla a partir del revestimiento endodérmico del piso de la faringe primitiva

La glándula tiroides comienza a desarrollarse durante la cuarta semana de la gestación a partir de un primordio originado como un engrosamiento endodérmico del piso de la faringe primitiva. El primordio crece caudalmente y forma una invaginación canalicular conocida como ***conducto tirogloso***. El conducto tirogloso desciende a través del tejido del cuello hasta su destino final frente a la tráquea, donde se divide en dos lóbulos. Durante esta migración caudal el conducto tirogloso se atrofia y deja un resto embrionario (el lóbulo piramidal del tiroides) en más o menos el 40% de las personas. Alrededor de la novena semana de la gestación las células endodérmicas se diferencian en láminas de ***células foliculares*** que se organizan en folículos. Para la decimocuarta semana los folículos bien desarrollados con su revestimiento de epitelio folicular contienen material coloide en su luz. Durante la séptima semana cúmulos de células epiteliales que tapizan la invaginación de la cuarta bolsa faríngea (región a veces denominada quinta bolsa faríngea) y se conocen como ***cuerpos ultimobranquiales*** inician su migración hacia la glándula tiroides en desarrollo y se incorporan a los lóbulos laterales. Después de fusionarse con la glándula tiroides las células del cuerpo ultimobranquial se dispersan entre los folículos y dan origen a las ***células parafoliculares***, que quedan incorporadas en el epitelio folicular.

El folículo tiroideo es la unidad estructural de la glándula tiroides

Un ***folículo tiroideo*** es un compartimiento de aspec-

CUADRO 21.6 Hormonas de la glándula pineal

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Melatonina	Indolamina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina)	Pinealocitos	Regula los ritmos corporales diarios y el ciclo día/noche (ritmo circadiano); inhibe la secreción de GnRH y regula la actividad esteroidogénica de las gónadas, en particular en lo relacionado con el ciclo menstrual; en los animales influye sobre la actividad sexual estacional

to quístico, más o menos esferoidal, que tiene una pared formada por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo, el ***epitelio folicular***. Centenares de miles de folículos cuyo diámetro varía de 0,2 a 1 mm forman casi toda la masa de la glándula tiroides humana. Los folículos contienen un material gelatinoso denominado ***coloide*** (*fig. 21-13*). La superficie apical de las células foliculares está en contacto con el coloide y la superficie basal está apoyada sobre una lámina basal típica.

El epitelio folicular contiene dos tipos celulares: células foliculares y células parafoliculares

El parénquima de la glándula tiroides está compuesto por un tejido epitelial que posee dos tipos de células:

- *Células foliculares* (*células principales*). Tienen a su cargo la producción de las hormonas tiroideas T_3 y T_4. Estas células varían en forma y tamaño según el estado funcional de la glándula. En los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) las células foliculares exhiben un citoplasma basal basófilo pálido y un núcleo esferoidal con un nucléolo prominente o más. El aparato de Golgi es de ubicación supranuclear. Con las técnicas de coloración adecuadas se pueden identificar inclusiones lipídicas y vesículas PAS positivas. En el nivel ultraestructural las células foliculares exhiben los orgánulos que habitualmente se asocian con las células tanto secretoras como absortivas (lo que se ilustra en forma esquemática en la *figura 21.14*) y complejos de unión típicos en su extremo apical, así como microvellosidades cortas en su superficie apical. En la región celular basal hay una gran abundancia de cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER). En el citoplasma apical aparecen vesículas pequeñas que desde el punto de vista morfológico se parecen a las vesículas

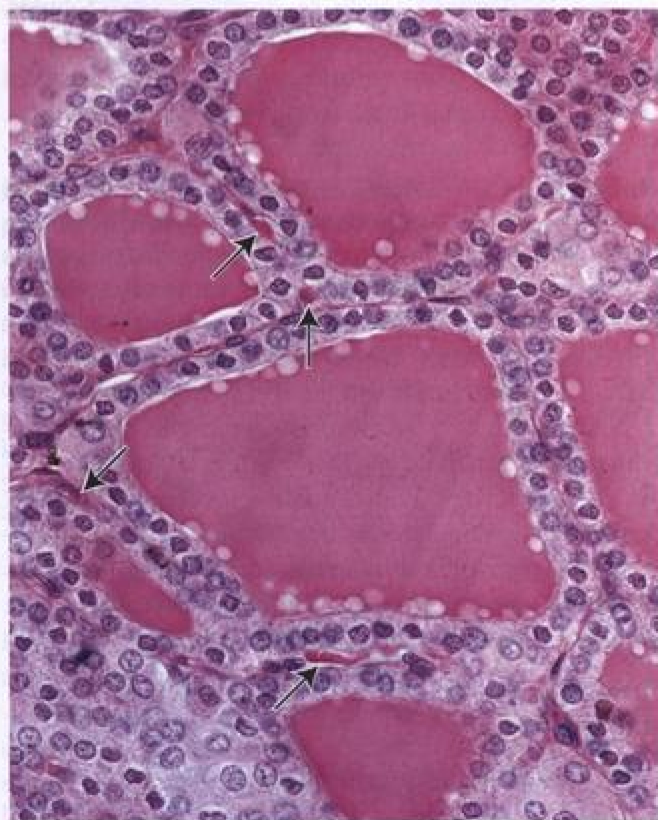


FIGURA 21.13. Microfotografía de la glándula tiroides. En esta microfotografía de un corte teñido con H-E de una glándula tiroides humana se ven los folículos llenos de coloide. Cada folículo consiste en una capa simple de células epiteliales que rodean una masa central de coloide. Las *flechas* señalan algunos de los capilares sanguíneos que hay entre los folículos. 500×.

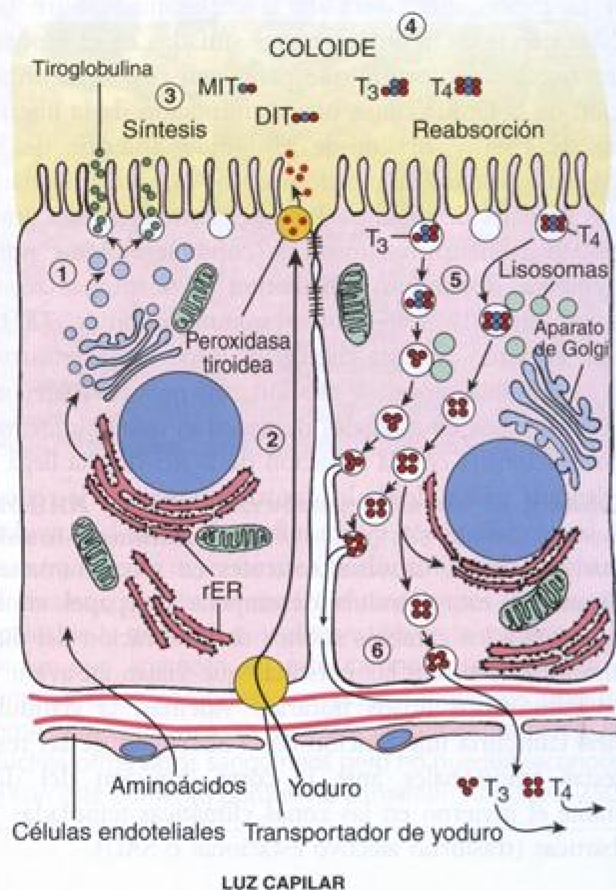


FIGURA 21.14. Diagrama de los pasos en la síntesis de las hormonas tiroideas. En este diagrama se ilustran dos células foliculares: una está en el proceso de sintetizar tiroglobulina (a la izquierda) y la otra en el de reabsorberla (a la derecha). Los *números* indican las etapas secuenciales que tienen lugar en todo el proceso y que se describen con más detalle en el texto: *1,* síntesis y secreción de tiroglobulina; *2,* captación y concentración del yoduro proveniente de la sangre, oxidación a yodo y liberación hacia el coloide; *3,* yodación de la tiroglobulina en el coloide; *4,* formación de las hormonas T_3 y T_4 en el coloide por reacciones de acoplamiento oxidativo; *5,* reabsorción del coloide mediante endocitosis mediada por receptores; *6,* liberación de T_4 y T_3 desde la célula hacia la circulación.

asociadas con el aparato de Golgi. Aquí también hay muchos lisosomas y vesículas endocíticas denominadas ***vesículas de reabsorción del coloide***.

- *Células parafoliculares* (*células C*). Están situadas en la periferia del epitelio folicular y por dentro de la lámina basal del folículo. Estas células no están expuestas a la luz folicular y secretan ***calcitonina***, una hormona que regula el metabolismo del calcio. En los preparados de rutina teñidos con H-E las células C son pálidas y se distribuyen en la forma de células solitarias o en cúmulos celulares pequeños. Las células parafoliculares humanas son difíciles de identificar en la microscopia óptica. Con el microscopio electrónico se ve que tienen muchas vesículas de secreción pequeñas (cuyo diámetro oscila entre 60 y 550 nm) y un aparato de Golgi prominente (*fig. 21.15*).

Una red extensa de capilares fenestrados derivada de las arterias tiroideas superior e inferior rodea los folículos. En el tejido conjuntivo interfolicular hay capilares linfáticos iniciados en fondos de saco ciegos que proveerían una segunda vía para el transporte de las hormonas desde la glándula.

La función de la glándula tiroides es indispensable para el crecimiento y el desarrollo normales

La glándula tiroides produce tres hormonas, cada una de las cuales es indispensable para el metabolismo normal y la homeostasis (*cuadro 21.7*):

- ***Tiroxina*** (***tetrayodotironina***, T_4) y ***triyodotironina*** (T_3), que son sintetizadas y secretadas por las células foliculares. Ambas hormonas regulan el metabolismo basal y la producción de calor de las células y los tejidos e influyen sobre el crecimiento y el desarrollo corporales. La secreción de estas hormonas es regulada por la TSH liberada desde el lóbulo anterior de la hipófisis.
- ***Calcitonina*** (***tirocalcitonina***), que es sintetizada por las células parafoliculares (células C) y es un antago-

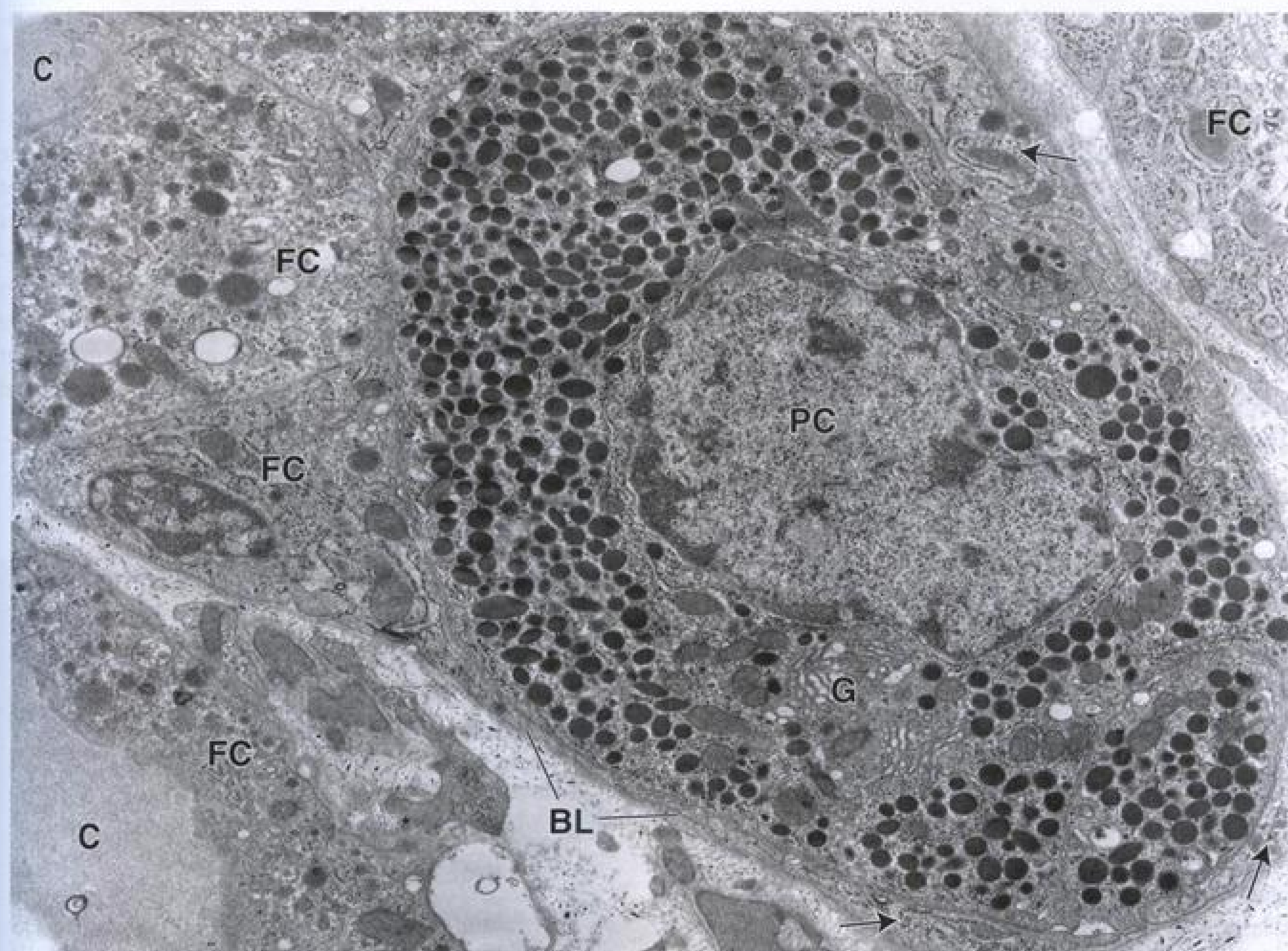


FIGURA 21.15. Microfotografía electrónica de una célula parafolicular. Prolongaciones citoplasmáticas de las células foliculares (*flechas*) rodean parcialmente la célula parafolicular (*PC*), que contiene muchos gránulos electrondensos y un aparato de Golgi (*G*) prominente. Con las células foliculares (*FC*) está asociada una lámina basal (*BL*). Una porción de la masa central dé material coloide (*C*) en dos folículos contiguos aparece en los ángulos superior e inferior izquierdos de la microfotografía. 12 000×. (Gentileza del Dr. Emmanuel-Adrien Nunez.)

CUADRO 21.7 **Hormonas de la glándula tiroides**

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Tiroxina (tetrayodotironina, T_4) y triyodotironina (T_3)[a]	Derivados yodados de la tirosina	Células foliculares (células principales)	Regulan el metabolismo basal de los tejidos (aumentan el ritmo de utilización de los carbohidratos, de la síntesis y la degradación de las proteínas y de la síntesis y la degradación de los lípidos); regulan la producción de calor; influyen sobre el crecimiento de los tejidos y de todo el cuerpo y sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y en el niño[b]; aumentan la absorción de carbohidratos en el intestino
Calcitonina (tirocalcitonina)	Polipéptido de 32 aminoácidos	Células parafoliculares (células C)	Disminuye la calcemia al inhibir la resorción ósea y estimular el depósito de calcio en los huesos

[a]La glándula tiroides secreta una cantidad mucho mayor de más T_4 que de T_3; sin embargo, alrededor del 40% de la T_4 se convierte periféricamente en T_3, que actúa con una rapidez mayor y es una hormona más poderosa.

[b]El resultado de la deficiencia de T_3 y T_4 durante el desarrollo consiste en la aparición de un menor número de neuronas, que además son más pequeñas, mielinización defectuosa y retraso mental.

nista fisiológico de la hormona paratiroidea (PTH). La calcitonina disminuye la calcemia (concentración del calcio en la sangre) al suprimir la acción reabsortiva de los osteoclastos y promueve el depósito del calcio en los huesos al acrecentar el ritmo de calcificación del osteoide. La secreción de la calcitonina está regulada directamente por la concentración del calcio en la sangre. Una calcemia elevada estimula la secreción, mientras que una calcemia baja la inhibe. El hipotálamo y la hipófisis no influyen en la secreción de calcitonina. Aunque para tratar a los pacientes con hipercalcemia se utiliza la calcitonina, su deficiencia parcial o incluso su carencia absoluta después de la tiroidectomía total no parece asociarse con ninguna enfermedad clínica.

El componente principal del coloide es la tiroglobulina, una forma inactiva de almacenamiento de las hormonas tiroideas

El componente principal del coloide es una glucoproteína yodada de gran tamaño (660 kDa), denominada ***tiroglobulina***, que contiene unos 120 residuos de tirosina. En el coloide también hay varias enzimas y otras glucoproteínas. Se tiñe tanto con los colorantes básicos como con los colorantes ácidos y es intensamente PAS positivo. La tiroglobulina no es una hormona sino la forma inactiva de almacenamiento de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas activas se extraen de la tiroglobulina y se liberan hacia los capilares sanguíneos fenestrados que rodean los folículos sólo después de que se han procesado adicionalmente dentro de las células foliculares. La glándula tiroides es singular entre las glándulas endocrinas porque almacena en forma extracelular grandes cantidades de su producto de secreción.

La síntesis de las hormonas tiroideas comprende varios pasos

La síntesis de las dos hormonas tiroideas principales, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3), ocurre en el folículo tiroideo en una serie de pasos bien definidos (véase fig. 21.14):

1. ***Síntesis de tiroglobulina***. El precursor de la tiroglobulina se sintetiza en el RER de las células epiteliales foliculares; se glucosila ahí mismo y en el aparato de Golgi antes de incorporarse en vesículas y secretarse por exocitosis hacia la luz del folículo.
2. ***Reabsorción, difusión y oxidación de yodo***. Las células epiteliales foliculares transportan activamente ***yoduro*** desde la sangre hacia su citoplasma por medio de ***transportadores de yoduro*** dependientes del ATP. Estas células pueden establecer una concentración intracelular de yoduro que es 30 a 40 veces mayor que la del suero. Luego los iones de yoduro se difunden con rapidez hacia la membrana celular apical, donde se oxidan a ***yodo***, la forma activa del

Recuadro 21.3 Consideraciones funcionales: retrocontrol de la síntesis de hormonas tiroideas

La síntesis de T_3 y T_4 está regulada por un sistema de retrocontrol simple. La secreción de las hormonas tiroideas es controlada por la liberación de TSH desde el lóbulo anterior de la hipófisis en el torrente sanguíneo. Por la acción de la TSH las células epiteliales foliculares de la glándula tiroides aumentan su tamaño y su actividad. Las células se tornan más cilíndricas y se estimulan los transportadores de yoduro y la yodación extracelular de la tiroglobulina. Además, la síntesis, la endocitosis y la degradación lisosómica de la tiroglobulina aumenta, lo que causa la liberación de una gran cantidad de hormonas tiroideas. Las concentraciones bajas de T_3 y T_4 libres desencadenan la liberación de TRH desde el hipotálamo. La TRH, a su vez, estimula a las células tirotrofas de la adenohipófisis para que secreten TSH. Las concentraciones séricas altas de T_3 y T_4 libres inhiben la síntesis y la liberación de TSH.

Recuadro 21.4 Correlación clínica: función tiroidea anormal

El signo más común de enfermedad tiroidea es el ***bocio***, un aumento del tamaño de la glándula tiroides que puede indicar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo.

El ***hipotiroidismo*** puede ser causado por una cantidad insuficiente de yodo en la dieta (***bocio por deficiencia de yodo***, ***bocio endémico***) o por una de varias enfermedades autoinmunitarias hereditarias, como la ***tiroiditis de Hashimoto***. La concentración baja de hormonas tiroideas circulantes estimula la liberación de cantidades excesivas de TSH que causan hipertrofia del tiroides por la síntesis de más tiroglobulina. El hipotiroidismo en el adulto se llama ***mixedema*** y se caracteriza por lentitud física y psíquica y edema del tejido conjuntivo.

En el ***hipertiroidismo*** (***bocio tóxico o enfermedad de Graves***) se libera una cantidad excesiva de hormonas tiroideas en la circulación. Los pacientes con enfermedad de Graves tienen concentraciones detectables de autoanticuerpos. Estas inmunoglobulinas (IgG) anormales se unen a los receptores de TSH en las células foliculares y estimulan la actividad de la adenilato ciclasa. Como consecuencia de ello, el aumento de la concentración de cAMP en las células foliculares conduce a una estimulación continua de las células y a un aumento de la secreción de hormonas tiroideas. A causa del retrocontrol negativo, la concentración de TSH en la circulación suele ser normal. Sin embargo, con esta estimulación la glándula tiroides sufre hipertrofia y las hormonas tiroideas se secretan en una proporción anormalmente alta, lo que causa un aumento del metabolismo. La mayor parte de las características clínicas se relacionan con un ritmo metabólico acelerado y con el aumento de la actividad de los nervios simpáticos. El cuadro clínico comprende disminución del peso, sudoración profusa, taquicardia y nerviosismo. Los signos visibles incluyen protrusión de los globos oculares (exoftalmos) y retracción de los párpados como consecuencia del aumento de la actividad simpática y del incremento del depósito de matriz extracelular en el tejido adiposo orbitario retroocular (*fig. 21.16a*). La glándula tiroides aumenta de tamaño. En la microscopia óptica se comprueba que los folículos tiroideos tienen un revestimiento epitelial de células foliculares cilíndricas. A causa de la gran utilización del coloide, la luz del folículo tiende a aparecer vacía en las regiones de contacto con la superficie apical de las células foliculares (*fig. 21.16b*). El tratamiento de la enfermedad de Graves consiste en cirugía para extirpar la glándula tiroides o radioterapia por ingestión de yodo radiactivo (^{131}I), que destruye la mayoría de las células foliculares activas.



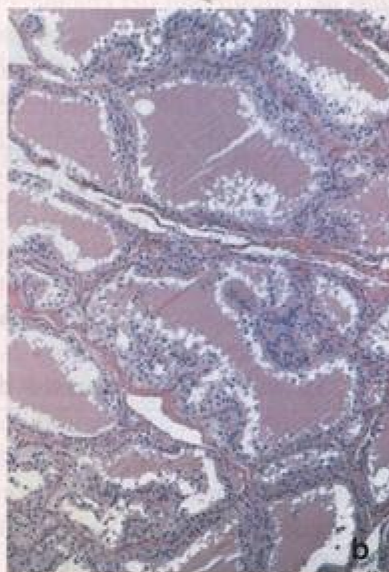


FIGURA 21.16. Hipertiroidismo. a. Mujer joven con signos de hipertiroidismo. Obsérvense la tumoración en el cuello y la protrusión ocular típica denominada exoftalmos. **b.** Microfotografía de una muestra de glándula tiroides de un paciente con enfermedad de Graves. A causa del aumento de la utilización del coloide, en la región luminal periférica, cerca de la superficie apical de las células foliculares, hay una falta de tinción. Nótese que la mayoría de las células tienen forma cilíndrica. Reproducida con autorización de Rubin E, Gorstein F, Rubin R. Schwarting R, Strayer D. Rubin's Pathology, Clinicopathologic Foundations of Medicine, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

yoduro. Este proceso ocurre en el citoplasma apical y es catalizado por la ***peroxidasa tiroidea*** que está unida a la membrana. Después de su oxidación el yodo se libera hacia el coloide.

3. ***Yodación de la tiroglobulina***. Luego se añaden un átomo o dos de yodo a los residuos de tirosina específicos de la tiroglobulina. Este proceso ocurre en el coloide a la altura de las microvellosidades de las células foliculares y también es catalizado por la peroxidasa tiroidea. La adición de un átomo de yodo a un solo residuo de tirosina forma ***monoyodotirosina*** (***MIT***). La adición de un segundo átomo de yodo al residuo de la MIT forma un ***residuo de diyodotirosina*** (***DIT***).
4. ***Formación de T_3 y T_4 por reacciones de acoplamiento oxidativo***. Las hormonas tiroideas se forman por reacciones de acoplamiento oxidativo de dos residuos de tirosina yodados muy cercanos. Por ejemplo, cuando residuos de DIT y MIT vecinos sufren una reacción de acoplamiento se forma T_3; cuando dos residuos de DIT reaccionan entre sí se forma T_4. Después de la yodación la T_4 y la T_3, así como los residuos de DIT y MIT que todavía están ligados a una molécula de tiroglobulina, se almacenan en la forma de coloide en la luz del folículo.
5. ***Reabsorción del coloide***. En respuesta a la TSH las células foliculares captan tiroglobulina del coloide por un proceso de endocitosis mediado por receptores. En esta etapa hay vesículas endocíticas grandes, llamadas ***vesículas de reabsorción del coloide***, en la porción apical de las células foliculares que gradualmente migran hacia la región celular basal, donde se fusionan con lisosomas. La tiroglobulina es degradada entonces por las proteasas lisosómicas hasta sus aminoácidos y carbohidratos constitutivos, con lo que quedan moléculas de T_4, T_3, MIT y DIT libres. Si la concentración de TSH permanece alta, la cantidad de coloide en el folículo se reduce porque se sintetiza, secreta, yoda y reabsorbe demasiado rápido como para que pueda acumularse.
6. ***Liberación de T_3 y T_4 en la sangre y procesos de reciclaje***. La T_4 y la T_3 se liberan de la tiroglobulina por acción lisosómica en una proporción T_4/T_3 de 20:1. Atraviesan la membrana basal y se introducen en los capilares sanguíneos y linfáticos. La mayoría de las hormonas liberadas se unen de inmediato a una proteína plasmática específica (54 kDa) conocida como ***proteína fijadora de tiroxina*** (70%) o a una fracción prealbúmina inespecífica de las proteínas séricas (25%), con lo que sólo queda una pequeña cantidad (~5%) de hormonas circulantes libres que son metabólicamente activas. Sólo las células foliculares tienen capacidad de producir T_4, mientras que la mayor parte de la T_3, que es cinco veces más activa que la T_4, se produce por conversión de la T_4 en órganos como el hígado, los riñones y el corazón. Las hormonas circulantes libres también actúan en el sistema de retrocontrol que regula la actividad secretora de la glándula tiroides. Una vez desacopladas de la tiroglobulina las moléculas de MIT y DIT se desyodan adicionalmente en el citoplasma de las células foliculares para liberar el aminoácido tirosina y el yodo, que quedan disponibles para su reciclaje.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel esencial en el desarrollo fetal normal

En los seres humanos las hormonas tiroideas son indispensables para el crecimiento y el desarrollo normales. En el embarazo normal tanto la T_3 como la T_4 atraviesan la barrera placentaria y son decisivas en las etapas iniciales del desarrollo del sistema nervioso central. Además, la glándula tiroides fetal comienza a funcionar durante la decimocuarta semana de la gestación y también contribuye con hormonas tiroideas adicionales. La deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal causa lesiones irreversibles del SNC, a saber, disminución de la cantidad de neuronas, defectos de la mielinización y retraso mental. Si hay deficiencia tiroidea materna antes del desarrollo de la glándula tiroides fetal, el retraso mental es grave. Estudios recientes indican que las hormonas tiroideas también estimulan la expresión génica para la GH en las células somatotrofas. Por lo tanto, además de las anomalías nerviosas, es característica la detención generalizada del crecimiento corporal. La combinación de estas dos anomalías se conoce como ***hipotiroidismo congénito*** (cretinismo).

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son glándulas endocrinas pequeñas que tienen una asociación estrecha con la glándula tiroides. Son ovoides, tienen unos pocos milímetros de diámetro y están distribuidas en dos pares que forman las ***glándulas paratiroides superiores*** y las ***glándulas paratiroides inferiores***. Suelen estar ubicadas en el tejido conjuntivo de la superficie posterior de los lóbulos laterales de la glándula tiroides. No obstante, la cantidad y la ubicación pueden variar. En el 2 al 10% de las personas hay glándulas adicionales asociadas con el timo.

Desde el punto de vista estructural cada glándula paratiroides está rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo delgada que la separa del tiroides. La cápsula envía tabiques hacia el interior del parénquima glandular que lo dividen en lobulillos mal definidos y separan los cordones celulares muy apiñados. El tejido conjuntivo es más obvio en el adulto y contiene adipocitos que aumentan en cantidad con el paso de los años y por último constituyen del 60 a 70% de la masa glandular.

Las glándulas reciben su irrigación de las arterias tiroideas inferiores o de anastomosis entre las arterias tiroideas superiores e inferiores. Como es típico en las glándulas endocrinas, redes extensas de capilares san-

guíneos fenestrados y capilares linfáticos rodean las células parenquimatosas de las paratiroides.

Las glándulas paratiroides se desarrollan a partir de las células endodérmicas derivadas de las bolsas faríngeas tercera y cuarta

Desde el punto de vista embriológico las glándulas paratiroides inferiores (y el timo) derivan de la tercera bolsa faríngea mientras que las paratiroides superiores derivan de la cuarta. Las paratiroides inferiores normalmente se separan del timo y se ubican por debajo de las paratiroides superiores. La falta de separación de estas estructuras causa la asociación atípica de las paratiroides con el timo en el adulto. Las células principales se diferencian durante el desarrollo embrionario y tienen una función activa en la regulación del metabolismo del calcio en la vida fetal. Las células oxífilas se diferencian más tarde, durante la pubertad.

Las células principales y las células oxífilas son las células epiteliales de la glándula paratiroides

- Las ***células principales***, las más abundantes de las células parenquimatosas de la paratiroides (*fig. 21.17*), tienen a su cargo la secreción de PTH. Son células poliédricas pequeñas, de 7 a 10 μm de diámetro, que poseen un núcleo de ubicación central. El citoplasma eosinófilo pálido contiene vesículas con lipofuscina, acumulaciones de glucógeno extensas e inclusiones lipídicas. Se cree que las vesículas densas pequeñas limitadas por membrana que se ven con el MET o después de usar métodos de tinción especiales en la microscopia óptica representan la forma de almacenamiento de la PTH.
- Las ***células oxífilas*** constituyen una porción menor de las células parenquimatosas y no se les conoce ninguna función secretora. Aparecen solas o en cúmulos y son más redondeadas y mucho más grandes que las células principales. Su citoplasma es claramente acidófilo (véase fig. 21.17). Las mitocondrias, a menudo con formas y tamaños grotescos, llenan casi por completo el citoplasma y son la causa de la acidofilia intensa de estas células. No se ven vesículas de secreción y el RER, si lo hay, está muy poco desarrollado. El citoplasma contiene alguno que otro lisosoma e inclusiones de lípidos y de glucógeno distribuidas entre las mitocondrias.

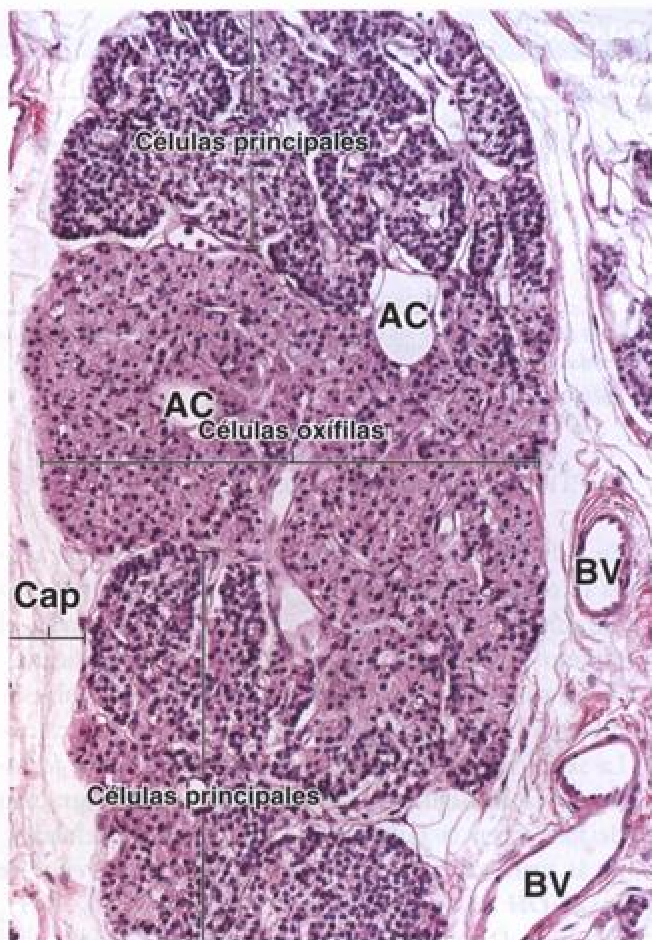


FIGURA 21.17. Microfotografía de la glándula paratiroides humana. En esta muestra teñida con H-E se ve la glándula con parte de su cápsula (*Cap*) de tejido conjuntivo. Los vasos sanguíneos (*BV*) están ubicados en el tabique de tejido conjuntivo entre los lobulillos de la glándula. Las células principales están organizadas en dos masas (*arriba y abajo*) y se hallan separadas por un cúmulo grande de células oxífilas (*centro*). Las células oxífilas constituyen el tipo celular más grande con un citoplasma eosinófilo prominente. Pueden aparecer en grupos pequeños o en grandes masas, como aquí. Las células principales son más abundantes. Además son más pequeñas, tienen menos citoplasma y, en consecuencia, sus núcleos están más cerca. Los adipocitos (*AC*) aparecen en cantidades variables, aunque limitadas. 175 ×.

La PTH regula la concentración de calcio y de fosfato en la sangre

Las paratiroides actúan en la regulación de las concentraciones de calcio y de fosfato. La ***hormona paratiroidea*** o ***parathormona*** (***PTH***) es indispensable para la vida. Por lo tanto, durante la tiroidectomía se debe tener cuidado de dejar un poco de tejido paratiroideo funcionante. Si las glándulas se extirpan por completo sobreviene la muerte porque los músculos, incluidos los laríngeos y otros músculos respiratorios, entran en contracción tetánica conforme disminuye la calcemia.

La PTH es un péptido lineal de 84 aminoácidos (*cuadro 21.8*). En las células diana se une a un receptor de PTH específico que interacciona con una proteína G para activar un sistema de segundo mensajero. La liberación de PTH causa un aumento de la concentración del calcio en la sangre (calcemia) y al mismo tiempo reduce la concentración de fosfato sérico. La secreción de PTH es regulada por la calcemia a través de un sistema de retrocontrol simple. La calcemia baja estimula la secreción de la hormona PTH, mientras que la calcemia alta la inhibe.

CUADRO 21.8	**Hormona paratiroidea**		
Hormona	**Composición**	**Origen**	**Funciones principales**
Hormona paratiroidea (parathormona, PTH)	Polipéptido de 84 aminoácidos	Células principales[a]	Aumenta la calcemia de tres modos: 1) promueve la liberación de calcio desde los huesos (aumenta la cantidad relativa de osteoclastos), 2) actúa sobre los riñones para estimular la reabsorción de calcio por los túbulos distales mientras inhibe la reabsorción de fosfato en los túbulos proximales, 3) aumenta la formación de la hormona activa 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-$(OH)_2$-vitamina D_3) en los riñones, que promueve la reabsorción tubular del calcio

[a]Algunos datos indican que las células oxífilas, que aparecen en la glándula paratiroides durante la niñez (más o menos entre los 4 y los 7 años) y aumentan en cantidad después de la pubertad, también producirían PTH.

La PTH actúa en varios sitios:

- En el hueso estimula la ***reabsorción***. La hormona activa la osteólisis causada por los osteoclastos, proceso durante el cual se liberan calcio y fosfato hacia el líquido extracelular desde la matriz ósea calcificada.
- En el riñón disminuye la ***excreción de calcio*** al estimular la reabsorción tubular, lo que conserva el calcio.
- La secreción aumenta la ***excreción urinaria de fosfato*** con la consiguiente reducción de la concentración de fosfato en la sangre y los líquidos extracelulares.
- Es la principal reguladora de la ***conversión renal de la 25-OH vitamina D_3*** en la hormona ***1,25 $(OH)_2$ vitamina D_3*** activa, con lo que estimula la actividad de la 1α-hidroxilasa y aumenta la producción de la hormona activa.
- En el intestino su influencia aumenta la ***absorción de calcio***. Sin embargo, la vitamina D_3 tiene un efecto mayor que la PTH sobre la absorción de calcio en el intestino.

La PTH y la calcitonina tienen efectos opuestos en la regulación de la concentración sanguínea del calcio

Aunque la PTH aumenta la calcemia, la concentración máxima de calcio tras la liberación de la hormona no se alcanza hasta pasadas varias horas. La PTH parece tener una actividad homeostática bastante lenta y duradera. La calcitonina, en cambio, disminuye la calcemia con rapidez y su efecto máximo ocurre en más o menos 1 hora; por lo tanto, tiene una actividad homeostática rápida y efímera.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las ***glándulas suprarrenales*** (***o adrenales***) secretan tanto hormonas esteroides como catecolaminas. Son de forma triangular aplanada y están incluidas en el tejido adiposo perirrenal a la altura del polo superior de los riñones.

Las glándulas suprarrenales están cubiertas por una cápsula de tejido conjuntivo gruesa de la que parten tabiques que se introducen en el parénquima glandular y llevan vasos sanguíneos y nervios. El tejido parenquimatoso secretor está organizado en las regiones ***cortical*** y ***medular*** (*fig. 21.18*):

- La ***corteza*** es la porción secretora de esteroides. Se halla situada debajo de la cápsula y constituye cerca del 90% del peso de la glándula.

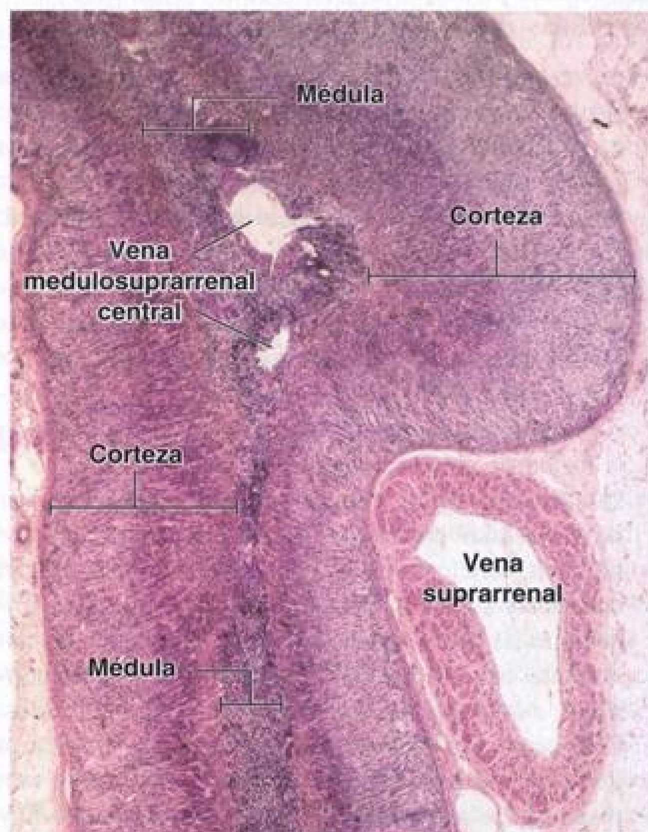


FIGURA 21.18. Microfotografía de la glándula suprarrenal. En esta microfotografía con poco aumento de un corte teñido con H-E aparece todo el espesor de la glándula suprarrenal con la corteza visible a ambos lados y una región central correspondiente a la médula. En la médula se ve la silueta de la vena medulosuprarrenal central. Obsérvese que la tinción de la porción profunda de la corteza es más oscura que la de la porción superficial o externa, lo que refleja la desaparición de los lípidos en la zona glomerular y la región externa de la zona fasciculada. En esta muestra también ha quedado incluido un corte transversal de la vena suprarrenal, que se caracteriza por tener haces de músculo liso de orientación longitudinal en su pared. 20×.

- La *médula* es la porción secretora de catecolaminas. Está ubicada más profundamente que la corteza y forma el centro de la glándula.

Las células parenquimatosas de la corteza y la médula son de origen embriológico diferente

Desde el punto de vista embriológico las células corticales se originan en el mesénquima mesodérmico mientras que la médula deriva de células de las crestas neurales que migran hasta la glándula en desarrollo (*fig. 21.19*). Aunque son de origen embrionario diferente, las dos porciones de la glándula suprarrenal están relacionadas funcionalmente (véase más adelante). Las células parenquimatosas de la corteza suprarrenal están controladas, en parte, por el lóbulo anterior de la hipófisis y actúan en la regulación del metabolismo y en el mantenimiento del equilibrio electrolítico normal (*cuadro 21.9*).

Irrigación

Las glándulas suprarrenales están irrigadas por las arterias suprarrenales superior, media e inferior. Estos vasos se ramifican antes de penetrar en la cápsula para formar múltiples arterias pequeñas que la perforan. En la cápsula estas arterias se ramifican para dar origen a tres modelos principales de distribución sanguínea (*figs. 21.20 y 21.21*). Los vasos forman un sistema que consiste en:

- ***Capilares capsulares*** que irrigan la cápsula.
- ***Capilares sinusoidales corticales fenestrados*** que irrigan la corteza y luego drenan en los sinusoides capilares medulares fenestrados.
- ***Arteriolas medulares*** que atraviesan la corteza dentro de los tabiques conjuntivos y llevan sangre arterial a los ***sinusoides capilares medulares.***

Por ende, la médula tiene una irrigación doble: sangre arterial de las arteriolas medulares y sangre "venosa" de los capilares sinusoides corticales que ya han irrigado la corteza. Las vénulas que surgen de los sinusoides corticales y medulares drenan en las pequeñas ***venas colectoras medulosuprarrenales*** que se reúnen para formar la gran ***vena medulosuprarrenal central*** que luego desemboca directamente en la vena cava inferior del lado derecho y en la vena renal izquierda del lado izquierdo del cuerpo. En los seres humanos la vena medulosuprarrenal central y sus tributarias son poco habituales en el sentido de que poseen una túnica media con haces conspicuos de células musculares lisas de orientación longitudinal. La contracción sincrónica de los haces musculares lisos longitudinales a lo largo de la vena medulosuprarrenal central y sus tributarias provoca una disminución del volumen de la glándula suprarrenal. Esta disminución del volumen acrecienta la salida de hormonas de la médula suprarrenal hacia la circulación en un fenómeno que puede compa-

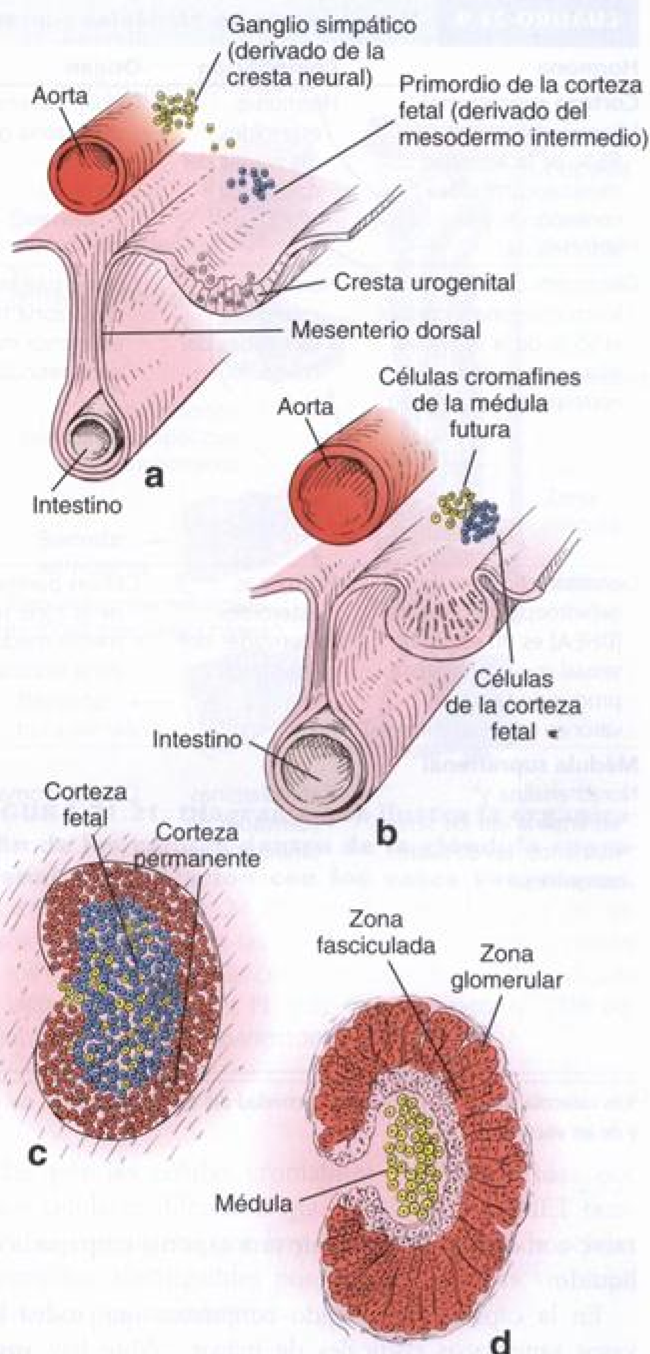


FIGURA 21.19. Desarrollo de la glándula suprarrenal. a. En esta etapa inicial se muestra que la corteza surge de células del mesodermo intermedio y la médula se diferencia de células de la cresta neural que migran desde el ganglio simpático vecino. Obsérvese que la glándula se forma entre la raíz del mesenterio dorsal del intestino primitivo y las crestas urogenitales en desarrollo. **b.** Células mesodérmicas de la corteza fetal rodean las células de la médula en desarrollo. **c.** En esta etapa (más o menos en el séptimo mes de la gestación), la corteza fetal ocupa alrededor del 70% de la corteza. La corteza permanente se desarrolla por fuera de la corteza fetal. **d.** La corteza suprarrenal con desarrollo completo se ve a los cuatro meses de edad. La corteza permanente reemplaza a la corteza fetal, que a esta edad ya ha desaparecido totalmente. Obsérvense las zonas bien desarrolladas que hay en la corteza permanente.

CUADRO 21.9	Hormonas de las glándulas suprarrenales		
Hormona	**Composición**	**Origen**	**Funciones principales**
Corteza suprarrenal			
Mineralocorticoides (el 95% de la actividad mineralocorticoidea corresponde a la aldosterona)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona glomerular	Contribuyen a controlar la homeostasis electrolítica (actúan sobre los túbulos distales del riñón para aumentar la reabsorción de sodio y disminuir la reabsorción de potasio); tienen la función de mantener el equilibrio osmótico en la orina e impedir la acidosis sérica
Glucocorticoides (corticosterona y cortisol; el 95% de la actividad glucocorticoidea corresponde al cortisol)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona fasciculada (y en menor medida de la zona reticular)	Promueven el metabolismo normal, en particular el metabolismo de los carbohidratos (aumentan el ritmo de transporte de los aminoácidos hacia el hígado, promueven la extracción de proteínas del músculo esquelético y su transporte hacia el hígado, reducen el ritmo del metabolismo de la glucosa en las células y estimulan la síntesis de glucógeno en el hígado, estimulan la movilización de las grasas desde sus sitios de depósito para usar la energía); confieren resistencia al estrés; suprimen la respuesta inflamatoria y algunas reacciones alérgicas
Gonadocorticoides (la dehidroepiandrosterona [DHEA] es un esteroide sexual muy importante producido tanto en varones como en mujeres)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona reticular (y en menor medida de la zona fasciculada)	Inducen un efecto masculinizante débil; con una concentración sérica normal su función suele ser insignificante
Médula suprarrenal			
Noradrenalina y adrenalina (en los seres humanos, un 80% de adrenalina)	Catecolaminas (derivadas de aminoácidos)	Células cromafines	Simpaticomiméticas (producen efectos similares a los inducidos por la división simpática del sistema nervioso autónomo)[a]: aumentan la frecuencia cardíaca, aumentan la tensión arterial, reducen el flujo sanguíneo hacia las vísceras y la piel, estimulan la conversión del glucógeno en glucosa, aumentan la transpiración, inducen la dilatación bronquiolar, aumentan la frecuencia respiratoria, disminuyen la digestión, disminuyen la producción de enzimas por las glándulas del aparato digestivo, disminuyen la producción de orina

[a]Las catecolaminas influyen sobre la actividad del epitelio glandular, del músculo cardíaco y del músculo liso ubicado en las paredes de los vasos sanguíneos y de las vísceras.

rarse con el acto de exprimir una esponja empapada de líquido.

En la cápsula y en tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos corticales de mayor calibre hay ***vasos linfáticos***. También se ha comprobado la presencia de vasos linfáticos en el parénquima de la médula suprarrenal. Estudios fisiológicos recientes señalan un papel importante de los vasos linfáticos en la distribución de los productos de secreción de peso molecular alto de las células cromafines, como la cromogranina A, hacia la circulación.

Células de la médula suprarrenal

Las células cromafines ubicadas en la médula suprarrenal están inervadas por neuronas simpáticas preganglionares

La porción central de la glándula suprarrenal, o sea la ***médula***, está compuesta por un parénquima de células grandes y pálidas, de aspecto epitelial, llamadas ***células cromafines*** (***células medulares***), tejido conjuntivo, capilares sinusoides abundantes y nervios. Las células cromafines son, en efecto, neuronas modificadas (véase recuadro 21.5). Muchas fibras nerviosas simpáticas preganglionares mielínicas llegan directamente a las células cromafines de la médula. Cuando los impulsos nerviosos transmitidos por las fibras simpáticas alcanzan las células cromafines secretoras de catecolaminas, estas liberan sus productos de secreción. En consecuencia, las células cromafines se consideran el equivalente de neuronas posganglionares. Sin embargo, carecen de prolongaciones axónicas. En varios estudios experimentales se ha demostrado que cuando las células cromafines se hacen proliferar en cultivos emiten prolongaciones de tipo axónico. No obstante, el crecimiento de los axones puede ser inhibido por los glucocorticoides —hormonas secretadas por la corteza suprarrenal—. Por lo tanto, las hormonas de la corteza suprarrenal controlan la morfología de las células cromafines e impiden que estas células emitan prolongaciones nerviosas. Por ese motivo las células cromafines se parecen más a células endocrinas típicas en el sentido de que su producto de secreción

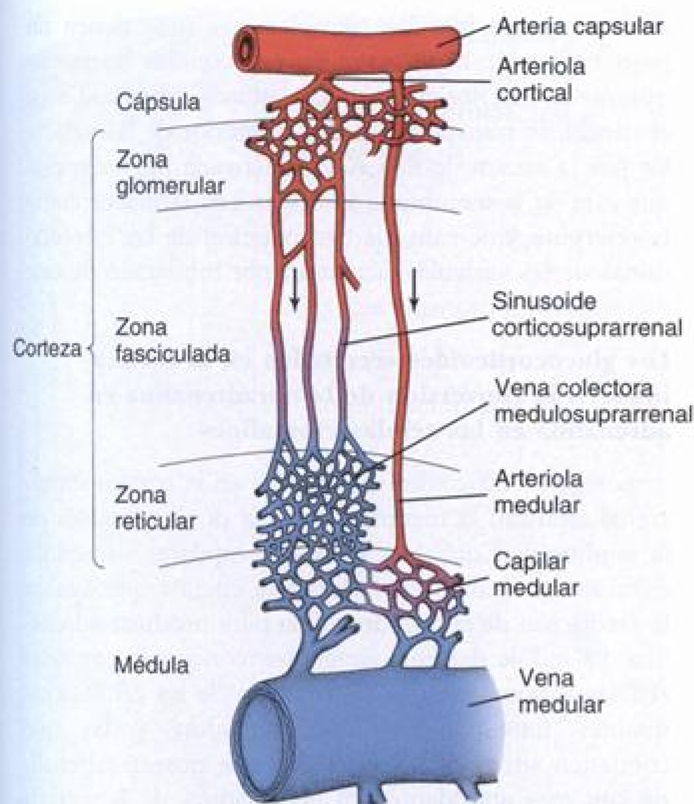


FIGURA 21.20. Diagrama que ilustra la irrigación de la glándula suprarrenal humana. Se señalan la región de la cápsula, las zonas de la corteza y la región medular. (Modificada de Warwick R, Williams PL, eds. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973.)

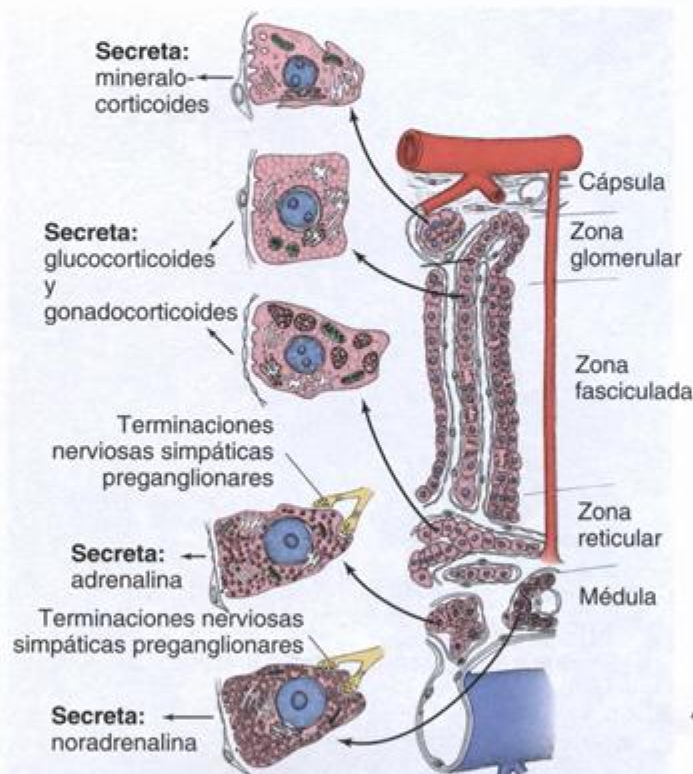


FIGURA 21.21. Diagrama que ilustra la organización de las células dentro de la glándula suprarrenal y su relación con los vasos sanguíneos. Consúltese la figura 21.20 para la identificación de los vasos. Aquí se indican las características ultraestructurales de los tipos celulares básicos y sus secreciones. (Modificada de Warwick R, Williams PL, eds. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973.)

se introduce en el torrente sanguíneo a través de los capilares fenestrados.

En la médula también hay ***células ganglionares***. Sus axones se extienden periféricamente hacia el parénquima de la corteza suprarrenal para modular su actividad secretora e inervar los vasos sanguíneos y continúan fuera de la glándula hasta los nervios esplácnicos que inervan las vísceras abdominales.

Las células cromafines de la médula suprarrenal cumplen una función secretora

Las células cromafines están organizadas en cúmulos ovoides y cordones anastomosados breves. Los capilares sanguíneos se originan en los capilares corticales o como ramas de las arteriolas corticales y se distribuyen en una relación estrecha con las células parenquimatosas.

Desde el punto de vista ultraestructural las células cromafines se caracterizan por tener muchas vesículas de secreción con un diámetro que oscila entre los 100 y los 300 nm, cisternas del RER abundantes y un aparato de Golgi bien desarrollado. El material de secreción que hay dentro de las vesículas puede teñirse de manera específica para demostrar histoquímicamente que las catecolaminas adrenalina y noradrenalina secretadas por las células cromafines son producidas por tipos celulares diferentes (*fig. 21.22*). Con el MET también se comprueba que hay dos poblaciones de células cromafines distinguibles por la índole de sus vesículas limitadas por membrana:

- Las células de una de las poblaciones sólo contienen ***vesículas de centro denso***, que son de gran tamaño. Estas células secretan noradrenalina.
- Las células de la otra población contienen vesículas que son más pequeñas, más homogéneas y menos densas. Estas células secretan adrenalina.

La exocitosis de las vesículas de secreción es desencadenada por la liberación de acetilcolina desde los axones simpáticos preganglionares que establecen sinapsis con cada célula cromafín

La adrenalina y la noradrenalina constituyen menos del 20% del contenido de las vesículas de secreción medulares. En las vesículas también hay una gran cantidad de proteínas solubles de 48 kDa, llamadas ***cromograninas***, que parecen impartirle la densidad al contenido vesicular. Estas proteínas, junto con ATP y Ca^{2+},

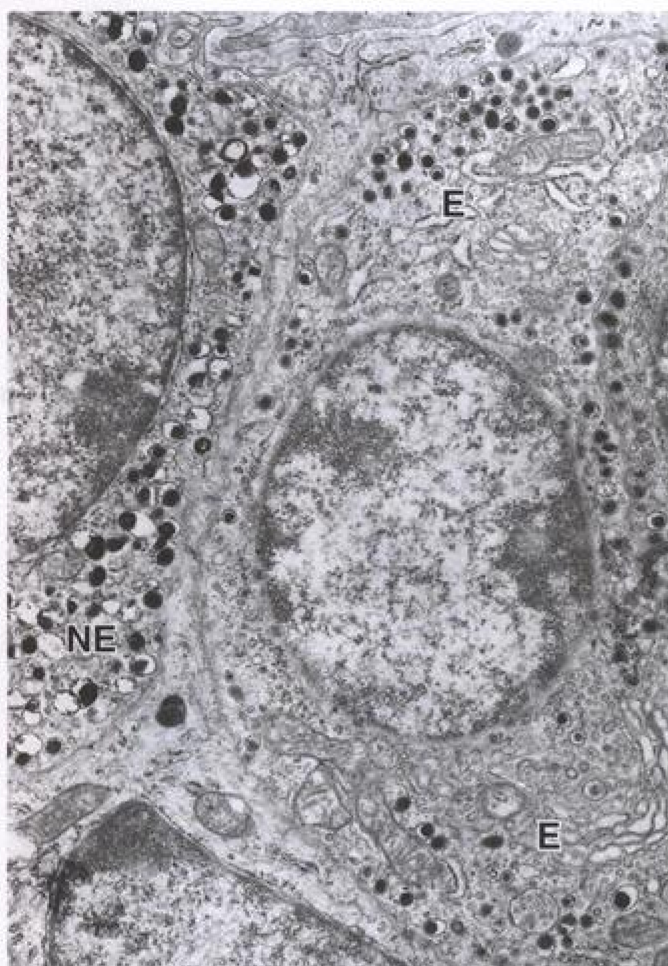


FIGURA 21.22. Microfotografía electrónica de células medulares. Hay dos tipos de células medulares. Las células secretoras de noradrenalina (*NE*) se identifican por sus vesículas, que tienen un centro muy denso. Las células secretoras de adrenalina (*E*) contienen gránulos menos electrondensos. 15 000×.

Recuadro 21.5 Consideraciones funcionales: células cromafines

Las células cromafines (denominadas así porque reaccionan con sales de cromo) de la médula suprarrenal forman parte del sistema de células que captan y descarboxilan precursores amínicos (sistema APUD). Se cree que la reacción cromafín comprende la oxidación y la polimerización de las catecolaminas contenidas dentro de las vesículas de secreción de estas células. Las células cromafines se definen clásicamente como derivadas del neuroectodermo, inervadas por fibras nerviosas simpáticas preganglionares y capaces de sintetizar y secretar catecolaminas. Hay células cromafines en la médula suprarrenal, en los ganglios simpáticos paravertebrales y prevertebrales y en varios otros sitios. Los grupos dispersos de células cromafines que están ubicados entre los componentes del sistema nervioso autónomo o cerca de ellos reciben el nombre de ***paraganglios***.

contribuirían a fijar las catecolaminas (que tienen un peso molecular bajo) y se liberan con las hormonas durante la exocitosis. Las catecolaminas, sintetizadas en el citosol, se transportan hacia el interior de las vesículas por la acción de una ATPasa activada por magnesio que está en la membrana vesicular. Los fármacos como la ***reserpina***, que causa la desaparición de las catecolaminas de las vesículas, actuarían por inhibición de este mecanismo de transporte.

Los glucocorticoides secretados en la corteza inducen la conversión de la noradrenalina en adrenalina en las células cromafines

Los glucocorticoides producidos en la corteza suprarrenal alcanzan la médula en forma directa a través de la continuidad que hay entre los capilares sinusoides corticales y medulares. Inducen la enzima que cataliza la metilación de la noradrenalina para producir adrenalina. La índole del flujo sanguíneo concuerda con diferencias regionales en la distribución de las células cromafines que contienen noradrenalina y las que contienen adrenalina. Las células que poseen adrenalina son más abundantes en las regiones de la médula irrigadas con la sangre que ha pasado por los sinusoides corticales y por lo tanto contiene los glucocorticoides secretados. En algunas especies las células que contienen noradrenalina son más abundantes en las regiones de la médula irrigadas por los capilares derivados de las arteriolas corticales.

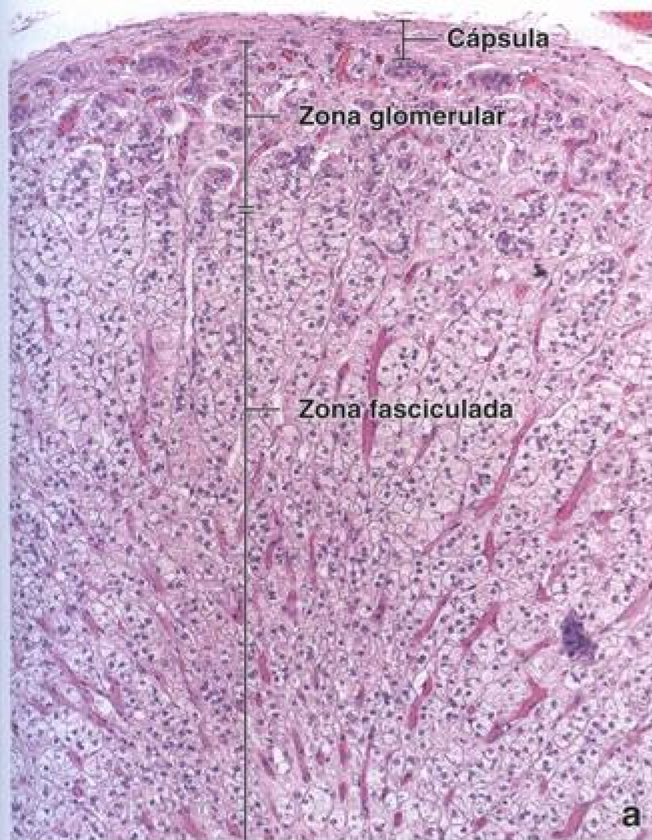
Las catecolaminas, en cooperación con los glucocorticoides, preparan al organismo para la respuesta de "lucha o huida"

La liberación súbita de las catecolaminas establece las condiciones para la utilización máxima de la energía y, por ende, para el esfuerzo físico máximo. Tanto la adrenalina como la noradrenalina estimulan la glucogenólisis (degradación del glucógeno para obtener moléculas de glucosa) y la movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. La liberación de las catecolaminas también causa un aumento de la tensión arterial, dilatación de los vasos sanguíneos coronarios, dilatación de los vasos que irrigan el músculo esquelético, constricción de los vasos que llevan sangre a la piel y al tubo digestivo, aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto cardíaco y aumento de la frecuencia respiratoria y de la profundidad de las inspiraciones.

Subdivisión de la corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal se subdivide en tres zonas de acuerdo con la distribución de sus células (*fig. 21.23*):

- *Zona glomerular*. Es la zona externa (superficial) angosta que forma hasta el 15% del volumen cortical.



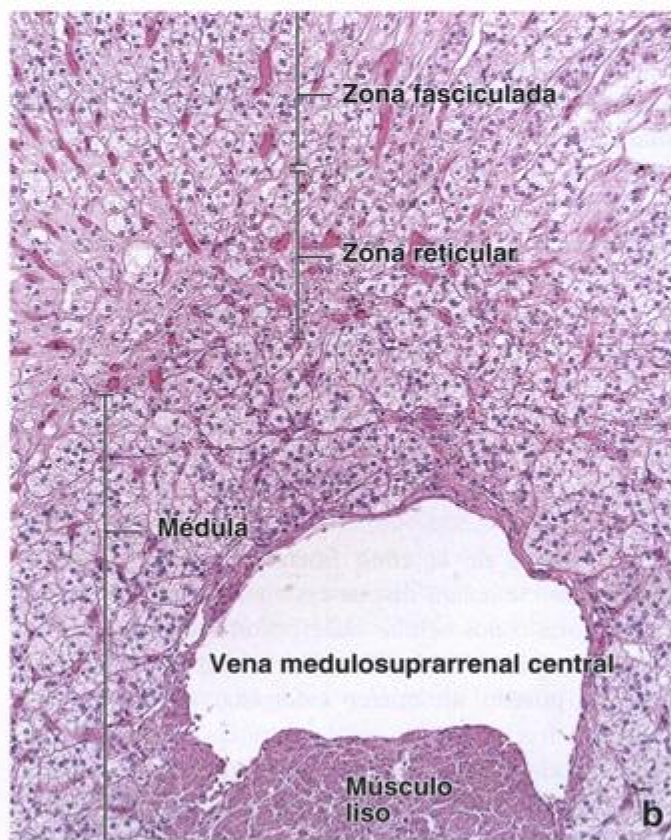


FIGURA 21.23. Microfotografía de la corteza y la médula de la glándula suprarrenal humana. a. En esta microfotografía se muestra la corteza externa teñida con H-E. Están incluidos el tejido conjuntivo de la cápsula, la zona glomerular y la zona fasciculada. En continuidad con la zona glomerular se ven los cordones celulares rectos que caracterizan a la zona fasciculada. Entre los cordones están los capilares y las arteriolas, que son menos abundantes. Las franjas rojizas corresponden a capilares dilatados llenos de eritrocitos. 120×. **b.** Aquí aparecen las regiones profundas de la zona fasciculada, la zona reticular y la médula. Obsérvese que los cordones lineales ordenados de la zona fasciculada ceden terreno a los grupos celulares irregulares de la zona reticular. La médula, en cambio, consiste en grupos celulares ovoides y cordones celulares anastomosados breves. También aparece aquí una vena medulosuprarrenal central. Obsérvese el músculo liso grueso, en corte transversal, en parte de su pared. 120 ×.

- *Zona fasciculada.* Es la zona media gruesa que forma casi el 80% del volumen cortical.
- *Zona reticular*. Es la zona interna (profunda) que forma sólo el 5 a 7% del volumen cortical pero es más gruesa que la zona glomerular a causa de su ubicación más central.

Zona glomerular

Las células de la ***zona glomerular*** están organizadas muy juntas en cúmulos ovoides y columnas curvas que se continúan con los cordones celulares de la zona fasciculada. Las células de la zona glomerular son relativamente pequeñas y cilíndricas o piramidales. Sus núcleos esferoidales aparecen muy apiñados y son hipercromáticos. En los seres humanos algunas regiones de la corteza pueden no tener una zona glomerular reconocible. Una red extensa de capilares sinusoides fenestrados rodea cada cúmulo celular. Las células tienen un retículo endoplasmático liso (REL) abundante, complejos de Golgi múltiples, mitocondrias grandes con crestas transversales, ribosomas libres y un poco de RER. Las inclusiones lipídicas son escasas.

La zona glomerular secreta la aldosterona que actúa en el control de la tensión arterial

Las células de la zona glomerular secretan ***mineralocorticoides***, que son compuestos que intervienen en la regulación de la homeostasis del sodio y el potasio y en el equilibrio hídrico. El producto de secreción principal, la ***aldosterona***, actúa sobre los túbulos distales de las nefronas en los riñones, sobre la mucosa gástrica y sobre las glándulas salivales y sudoríparas para estimular la reabsorción del sodio en esos sitios así como para estimular la excreción del potasio en los riñones.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona suministra el retrocontrol de la zona glomerular

La zona glomerular está bajo el retrocontrol del ***sistema renina-angiotensina-aldosterona***. Las células yuxtaglomerulares del riñón liberan renina en respuesta a una disminución de la tensión arterial o a una concentración

sanguínea de sodio reducida. La renina circulante cataliza la conversión del ***angiotensinógeno*** circulante en ***angiotensina I*** que, a su vez, es convertida en ***angiotensina II*** por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en los pulmones. Luego la angiotensina II estimula a las células de la zona glomerular para que secreten aldosterona. Conforme la tensión arterial, la concentración del sodio y el volumen sanguíneo aumentan en respuesta a la aldosterona, la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares se inhibe. Los fármacos que inhiben la ACE pulmonar son eficaces en el tratamiento de la hipertensión esencial crónica.

Zona fasciculada

Las células de la ***zona fasciculada*** son grandes y poliédricas. Se hallan dispuestas en cordones rectos largos, de una o dos células de espesor, que están separados por capilares sinusoides. Las células de la zona fasciculada poseen un núcleo esferoidal pálido. En esta zona son frecuentes las células binucleadas. En el examen con el MET se comprueba que tienen las características típicas de las células secretoras de esteroides, a saber, un REL bien desarrollado (más que el de las células de la zona glomerular) y mitocondrias con crestas tubulares. También contienen un aparato de Golgi extenso y muchas cisternas de RER que pueden impartirle una basofilia leve a algunas partes del citoplasma (*fig. 21.24*). Sin embargo, el citoplasma en general es acidófilo y posee una gran cantidad de inclusiones lipídicas, aunque suele aparecer vacuolado en los cortes histológicos de rutina a causa de la extracción de los lípidos durante la técnica histológica. Las inclusiones lipídicas contienen grasas neutras, ácidos grasos, colesterol y fosfolípidos que son precursores de las hormonas esteroides secretadas por estas células.

La secreción principal de la zona fasciculada consiste en glucocorticoides que regulan el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos

La zona fasciculada secreta ***glucocorticoides***, llamados así por su papel en la regulación de la ***gluconeogénesis*** (***síntesis de glucosa a partir de moléculas que no son carbohidratos***) y la ***glucogénesis*** (***polimerización de glucógeno a partir de glucosa***). Uno de los glucocorticoides secretados por la zona fasciculada, el ***cortisol*** (***hidrocortisona***), actúa sobre muchas células y tejidos diferentes para aumentar la disponibilidad metabólica de glucosa y ácidos grasos, que son fuentes de energía inmediatas. Dentro de esta función amplia los glucocor-

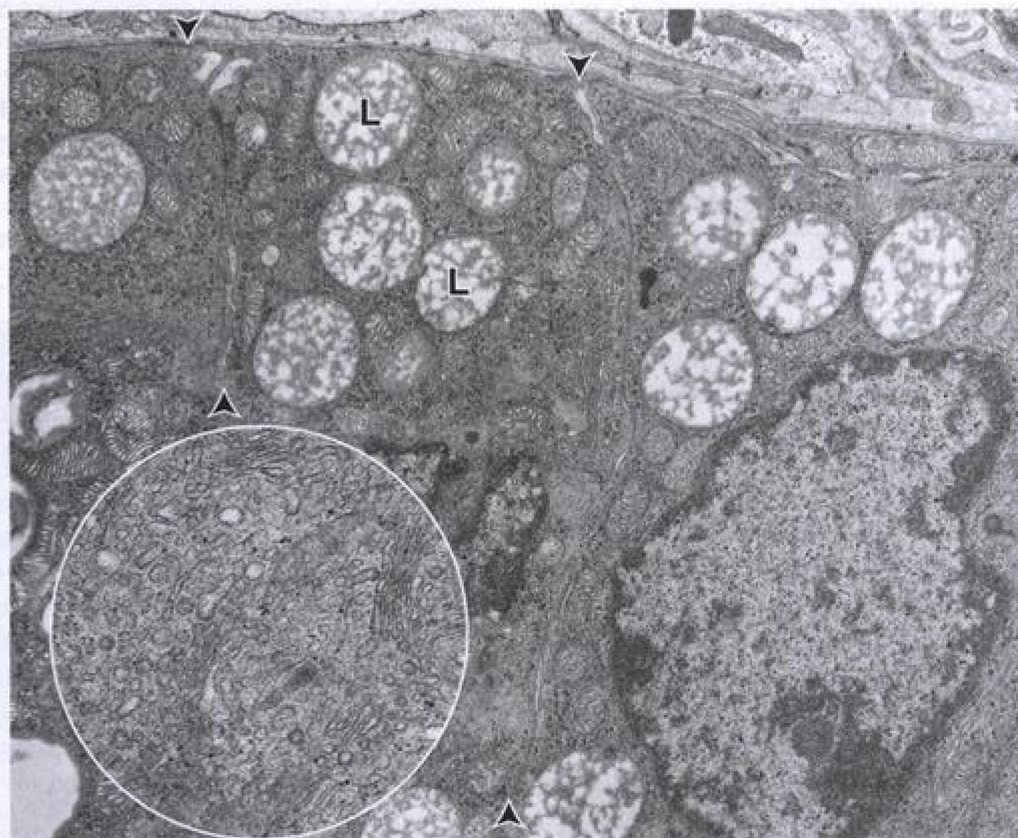


FIGURA 21.24. Microfotografía electrónica de células de la zona fasciculada. Las *puntas de flecha* señalan los límites entre las células contiguas del cordón. Son abundantes las inclusiones lipídicas (*L*) (los lípidos han desaparecido parcialmente durante la realización de la técnica histológica). 15 000×. **Detalle.** El aumento mayor de una región de la célula de la derecha de la microfotografía permite ver la abundancia de retículo endoplasmático liso que es característica de las células secretoras de esteroides. También son visibles partes del aparato de Golgi. 40 000 ×.

ticoides pueden tener efectos distintos, e incluso opuestos, en tejidos diferentes:

- *En el hígado* los glucocorticoides estimulan la conversión de aminoácidos en glucosa, estimulan la polimerización de la glucosa en glucógeno y promueven la captación de aminoácidos y ácidos grasos.
- *En el tejido adiposo* los glucocorticoides estimulan la degradación de los lípidos en glicerol y ácidos grasos libres.
- *En otros tejidos* reducen el ritmo de utilización de la glucosa y promueven la oxidación de los ácidos grasos.
- *En células* como los fibroblastos inhiben la síntesis de proteínas y hasta promueven el catabolismo proteico para proveer aminoácidos con el fin de convertirlos en glucosa en el hígado.

Los glucocorticoides deprimen las respuestas inmunitarias e inflamatorias y, como consecuencia de esto último, inhiben la curación de las heridas. Deprimen la respuesta inflamatoria al suprimir la producción de interleucina 1 (IL-1) e IL-2 por los linfocitos y los macrófagos. Los glucocorticoides también estimulan la destrucción de los linfocitos en los ganglios linfáticos e inhiben las mitosis de los linfoblastos transformados. Las células de la zona fasciculada también secretan cantidades pequeñas de gonadocorticoides, sobre todo andrógenos.

La ACTH regula la secreción de la zona fasciculada

La producción y la secreción de glucocorticoides y esteroides sexuales por la zona fasciculada está bajo el retrocontrol del sistema CRH-ACTH. La ACTH es necesaria para la proliferación y el mantenimiento celulares y también estimula la síntesis de esteroides y aumenta el flujo sanguíneo a través de la glándula suprarrenal. La ACTH exógena mantiene la estructura y la función de la zona fasciculada luego de la hipofisectomía. En los animales la administración de ACTH causa hipertrofia de la zona fasciculada.

Los glucocorticoides circulantes pueden actuar directamente sobre la glándula pituitaria pero con mayor frecuencia ejercen su retrocontrol sobre neuronas del núcleo arciforme del hipotálamo, lo que causa la liberación de CRH en la circulación porta hipotalamohipofisaria. Ciertos hallazgos también indican que los glucocorticoides circulantes y los efectos fisiológicos que producen estimulan centros encefálicos superiores que, a su vez, determinan que las neuronas hipotalámicas liberen CRH.

Zona reticular

La zona reticular produce glucocorticoides y andrógenos

Las células de la ***zona reticular*** son notablemente más pequeñas que las de la zona fasciculada y sus núcleos son más hipercromáticos. Se hallan dispuestas en cordones anastomosados que están separados por capilares fenestrados. Las células tienen una cantidad relativamente escasa de inclusiones lipídicas. Hay tanto

Recuadro 21.6 Consideraciones funcionales: biosíntesis de las hormonas suprarrenales

El ***colesterol*** es el precursor básico de varias hormonas esteroides, a saber, costicosteroides, hormonas sexuales, ácidos bilares y vitamina D. Más o menos la mitad del colesterol del organismo proviene de la dieta y la otra mitad es producto de la síntesis de novo. La síntesis del colesterol ocurre en el citoplasma y en orgánulos citoplasmáticos a partir de acetil-CoA. La biosíntesis en el hígado es responsable de alrededor del 10% de la cantidad producida en un día mientras que la del intestino alcanza más o menos el 15%. Además, una pequeña parte del colesterol es sintetizada por las células de la corteza suprarrenal. Tanto el colesterol de la dieta como el que se sintetiza de novo se transporta en ***lipoproteínas de baja densidad*** (***LDL***). El colesterol se almacena en las inclusiones lipídicas que hay en el citoplasma de las células de la corteza suprarrenal en la forma de ésteres de colesterol.

En las glándulas suprarrenales las hormonas esteroides se sintetizan a partir de ésteres del colesterol por la escisión de parte de la cadena lateral y modificaciones en sitios específicos del resto de la molécula. Las enzimas que catalizan estas modificaciones están ubicadas en diferentes zonas de la corteza y en diferentes sitios del citoplasma de las células. Por ejemplo, la escisión de la cadena lateral es catalizada por la ***enzima separadora de cadena lateral ligada a P450*** (***P450ssc*** o ***desmolasa***), que se encuentra sólo en las mitocondrias de las células productoras de esteroides. Las otras enzimas necesarias para la síntesis de esteroides están localizadas en el REL, el citoplasma y las mitocondrias. En consecuencia, una molécula precursora puede desplazarse desde el REL hacia una mitocondria y volver atrás varias veces antes de que se obtenga la estructura molecular definitiva de un corticosteroide dado.

Los ésteres de colesterol extraídos de las inclusiones lipídicas citoplasmáticas y utilizados en la síntesis de las hormonas esteroideas son repuestos rápidamente por los ésteres de colesterol contenidos en las ***LDL*** transportadas en la sangre. Estos ésteres son la fuente primaria del colesterol utilizado en la síntesis de los corticosteroides. En condiciones de estimulación breve o prolongada con ACTH los depósitos de lípidos en las células corticales suprarrenales se reclutan para la síntesis de corticosteroides.

células claras como células oscuras. Las células oscuras poseen muchos gránulos grandes de pigmento lipofuscínico y un núcleo hipercromático. Las células de esta zona son pequeñas porque tienen menos citoplasma que las células de la zona fasciculada; en consecuencia, los núcleos aparecen más apiñados. Exhiben características de células secretoras de esteroides, a saber, un REL bien desarrollado y muchas mitocondrias alargadas con crestas tubulares. Estas células tienen poco RER.

La secreción principal de la zona reticular consiste en los andrógenos débiles

La secreción principal de las células de la zona reticular consiste en andrógenos débiles, sobre todo ***dehidroepiandrosterona*** (*DHEA*). Estas células además secretan un poco de glucocorticoides, pero en una cantidad mucho menor que las células de la zona fasciculada. Aquí también el glucocorticoide secretado en mayor proporción es el cortisol.

La zona reticular también está bajo el retrocontrol del sistema CRH-ACTH y se atrofia luego de la hipofisectomía. La ACTH exógena mantiene la estructura y la función de la zona reticular después de la hipofisectomía.

Glándula suprarrenal fetal

La glándula suprarrenal fetal está compuesta por una corteza externa permanente estrecha y una corteza fetal o zona fetal interna gruesa

Una vez que está completamente establecida la glándula suprarrenal fetal es poco habitual en los términos de su organización y su gran tamaño en relación con los otros órganos en desarrollo. La glándula surge de células mesodérmicas situadas entre la raíz del mesenterio y la región gonadal embrionaria (véase fig. 21.19a). Las células mesodérmicas penetran en el mesénquima subyacente y dan origen a una masa celular eosinófila grande que se convertirá en la corteza o zona fetal funcional (véase fig. 21.19b). Más tarde una segunda oleada de células prolifera desde el mesénquima y rodea la masa celular primaria (véase fig. 21.19c). En el cuarto mes de la gestación la glándula suprarrenal alcanza su masa máxima en términos de peso corporal y es sólo un poco más pequeña que el riñón contiguo. Al final de la gestación las glándulas suprarrenales tienen un tamaño y un peso equivalentes a los del adulto y producen de 100 a 200 mg de compuestos esteroides por día, más o menos el doble que las suprarrenales del adulto.

El aspecto histológico de la glándula suprarrenal fetal es superficialmente similar al de la glándula suprarrenal del adulto. Durante las últimas etapas de la vida fetal la mayor parte de la glándula consiste en cordones de células eosinófilas grandes que constituyen alrededor del 80% de su masa. Esta porción de la glándula, conocida como ***corteza*** (***zona***) ***fetal***, surge de la migración inicial de células mesodérmicas. El resto de la glándula está compuesto por una capa periférica de células pequeñas con citoplasma escaso. Esta porción, que se conoce como ***corteza permanente***, deriva de la migración celular mesodérmica secundaria. La corteza permanente, que es angosta, cuando está establecida por completo en el embrión se parece a la zona glomerular del adulto. Las células se distribuyen en grupos arqueados que se extienden en la forma de cordones breves. Estos cordones, a su vez, se continúan con los cordones de la zona fetal subyacente (*fig. 21.25*). En los cortes teñidos con H-E el citoplasma de las células de la corteza permanente exhibe algo de basofilia; en combinación con los núcleos muy juntos, esto le imparte a esta porción de la glándula un tinte azulado, a diferencia de la tinción eosinófila de la zona fetal.

Con el MET se comprueba que las células de la corteza permanente poseen mitocondrias pequeñas provistas de crestas transversales aplanadas, ribosomas abundantes y pocas cisternas del aparato de Golgi. Las células de la zona fetal, en cambio, son considerablemente más grandes y están organizadas en cordones irregulares de ancho variable. Con el MET se ve que estas células tienen mitocondrias esferoidales provistas de crestas tubulares, inclusiones lipídicas pequeñas, un REL extenso que es la causa de la eosinofilia del citoplasma y múltiples cisternas del aparato de Golgi. En conjunto, estas características son distintivas de las células secretoras de esteroides.

El desarrollo de la glándula suprarrenal fetal es parte de un proceso complejo de maduración y preparación del feto para la vida extrauterina

La suprarrenal fetal carece de una médula definida. Hay células cromafines pero están dispersas entre las células de la zona fetal y son difíciles de reconocer en los cortes teñidos con H-E. Las células cromafines se originan en las crestas neurales (véase fig. 21.19a) e invaden la zona fetal en el momento de su formación (véase fig. 21.19b). Permanecen en este sitio durante la vida fetal en pequeños cúmulos celulares dispersos (véase fig. 21.19c).

La irrigación tanto de la corteza permanente como de la zona fetal tiene lugar a través de capilares sinusoides que transcurren entre los cordones y se reúnen para formar conductos venosos de mayor calibre en el centro de la glándula. A diferencia de lo que ocurre en la suprarrenal posnatal, en el parénquima de la glándula suprarrenal fetal no hay arteriolas.

Desde el punto de vista funcional la glándula suprarrenal fetal está regulada por el sistema de retrocontrol de CRH-ACTH a través de la hipófisis fetal. Interacciona con la placenta para funcionar como un órgano secretor de esteroides porque carece de ciertas enzimas necesarias para la síntesis esteroidea que sí tiene la pla-

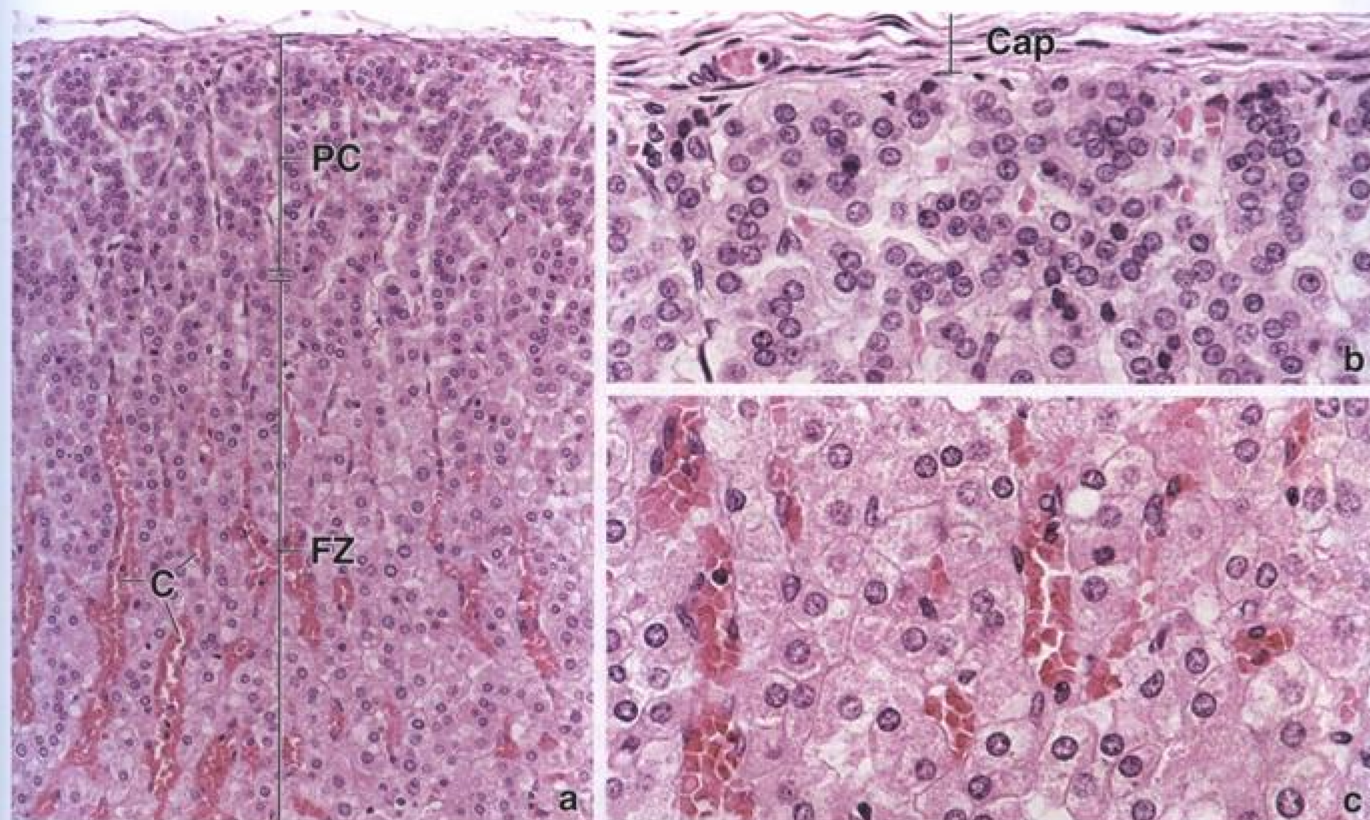


FIGURA 21.25. Microfotografías de una glándula suprarrenal del feto humano. a. Microfotografía con poco aumento de un corte de glándula suprarrenal fetal teñido con H-E. La corteza permanente (*PC*) se señala en la parte superior de la fotografía. Debajo está la zona fetal (*FZ*), en la que las células se organizan en cordones lineales anastomosados. Algunos de los capilares (*C*) están dilatados por su contenido de eritrocitos, lo que los torna más obvios. 100×. **b.** Microfotografía de la misma muestra vista con más aumento en la que aparecen la cápsula (*Cap*) y la corteza permanente que está debajo. Las células están dispuestas en grupos arqueados que se extienden en la forma de cordones cortos. Obsérvense la gran cercanía de los núcleos y la poca cantidad de citoplasma en todas estas células. 200×. **c.** En esta microfotografía se muestran las células de la zona fetal con el mismo aumento que en **b**. Nótense el tamaño un poco mayor de los núcleos y la gran cantidad de citoplasma en cada una de las células de la zona fetal. Obsérvese también la eosinofilia del citoplasma, en comparación con los citoplasmas más basófilos de las células de la corteza permanente. 200×. (La muestra original es gentileza del Dr. William H. Donnelly.)

centa. De modo similar, a la placenta le faltan ciertas enzimas necesarias para la síntesis de esteroides que sí tiene la glándula suprarrenal fetal. En consecuencia, la glándula suprarrenal fetal es parte de la ***unidad fetoplacentaria***. Los dos órganos intercambian moléculas precursoras para permitir la síntesis de glucocorticoides, aldosterona, andrógenos y estrógenos.

Con el nacimiento la corteza fetal sufre una involución rápida que reduce la glándula hasta un cuarto de su tamaño previo dentro del primer mes de vida posnatal. La corteza permanente crece y madura para adquirir la división en zonas característica de la corteza del adulto. Con la involución y la desaparición de las células de la zona fetal las células cromafines se aglomeran para formar la médula. Si falla el desarrollo normal de las glándulas suprarrenales puede aparecer la anomalía llamada ***hiperplasia suprarrenal congénita***.

22 Aparato genital masculino

GENERALIDADES DEL APARATO GENITAL MASCULINO

El aparato genital masculino está formado por los testículos, las vías espermáticas, las glándulas sexuales anexas y el pene (*fig. 22.1*). Las glándulas sexuales anexas comprenden las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Las dos funciones primarias del testículo son la producción de gametos masculinos o espermatozoides (***espermatogénesis***) y la síntesis de hormonas sexuales masculinas o andrógenos (***esteroidogénesis***). Los andrógenos, sobre todo la testostero-

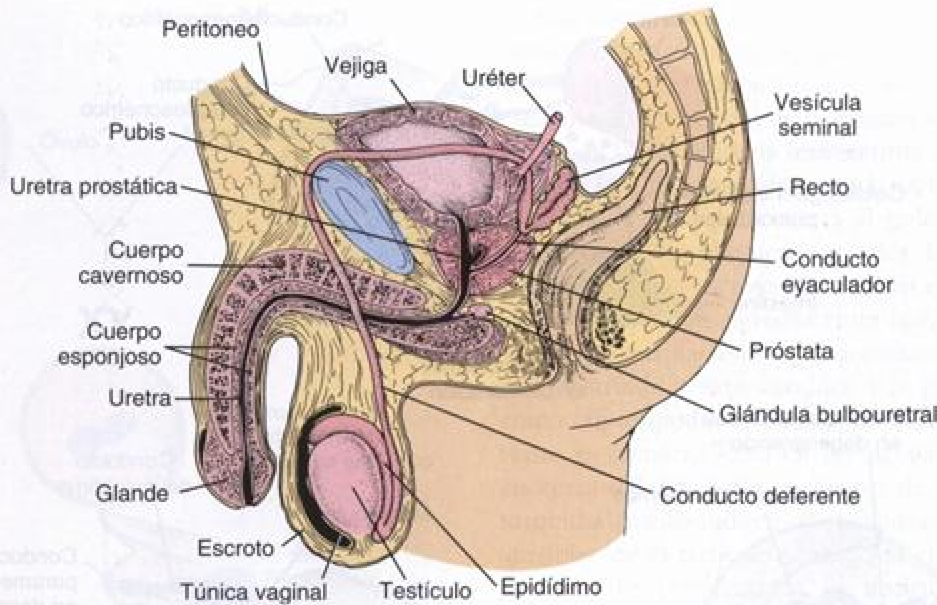


FIGURA 22.1. Diagrama esquemático de los componentes del aparato genital masculino. Las estructuras de la línea media se representan en corte sagital; las estructuras parasagitales se ven intactas y comprenden testículo, epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal.

na, son indispensables para la espermatogénesis, cumplen una función importante en el desarrollo del embrión XY para que el feto adquiera el fenotipo masculino y son la causa del dimorfismo sexual (características físicas y psicológicas masculinas). Los fenómenos de división celular durante la producción de los gametos masculinos, lo mismo que de los femeninos, comprenden procesos tanto de división normal (*mitosis*) como de división reductora (*meiosis*).

En el capítulo 3 hay una breve descripción de la mitosis y la meiosis. Para comprender la producción de los gametos en los aparatos genitales masculino y femenino es indispensable tener un conocimiento básico de estos procesos.

■ TESTÍCULO

Los ***testículos*** del adulto son órganos ovoides pares que se encuentran dentro del ***escroto*** fuera de la cavidad abdominal. Están suspendidos de los cordones espermáticos y adheridos al escroto por los ligamentos escrotales, que son restos del *gubernaculum testis* (véase más adelante).

Desarrollo del testículo

Los testículos se desarrollan en la pared posterior del abdomen y luego descienden hasta el escroto

El ***sexo genético*** queda determinado en el momento de la fecundación por la presencia o la ausencia del cromosoma Y. Sin embargo, los testículos no se forman hasta la séptima semana del desarrollo. El ***sexo gonadal*** está determinado por el ***gen SRY***, que se halla situado en la ***región determinante del sexo*** del brazo corto del cromosoma Y. Se ha comprobado que una proteína específica que se une al DNA, llamada ***factor determinante testicular*** (***TDF***) y codificada por el gen SRY, es la causa directa del desarrollo y la diferenciación testicular.

Los testículos, que se desarrollan retroperitonealmente en asociación estrecha con el aparato urinario en la pared posterior de la cavidad abdominal, tienen al igual que los ovarios, los tres orígenes siguientes:

- El ***mesodermo intermedio*** que forma las crestas urogenitales en la pared abdominal posterior.
- El ***epitelio mesodérmico*** (***mesotelio celómico***) que tapiza las crestas urogenitales.
- Las ***células germinativas primordiales*** que migran desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, donde se dividen y se diferencian en espermatogonios.

La migración de las células germinativas primordiales hasta el sitio de formación de las gónadas induce la proliferación de las células mesodérmicas de las crestas urogenitales y de las células del mesotelio celómico para que se desarrollen los ***cordones sexuales primitivos***. Más tarde estos cordones se diferencian en los ***cordones testiculares*** que dan origen a los ***túbulos seminíferos***, los ***túbulos rectos*** y la ***rete testis*** o ***red de Haller*** (*fig. 22.2*).

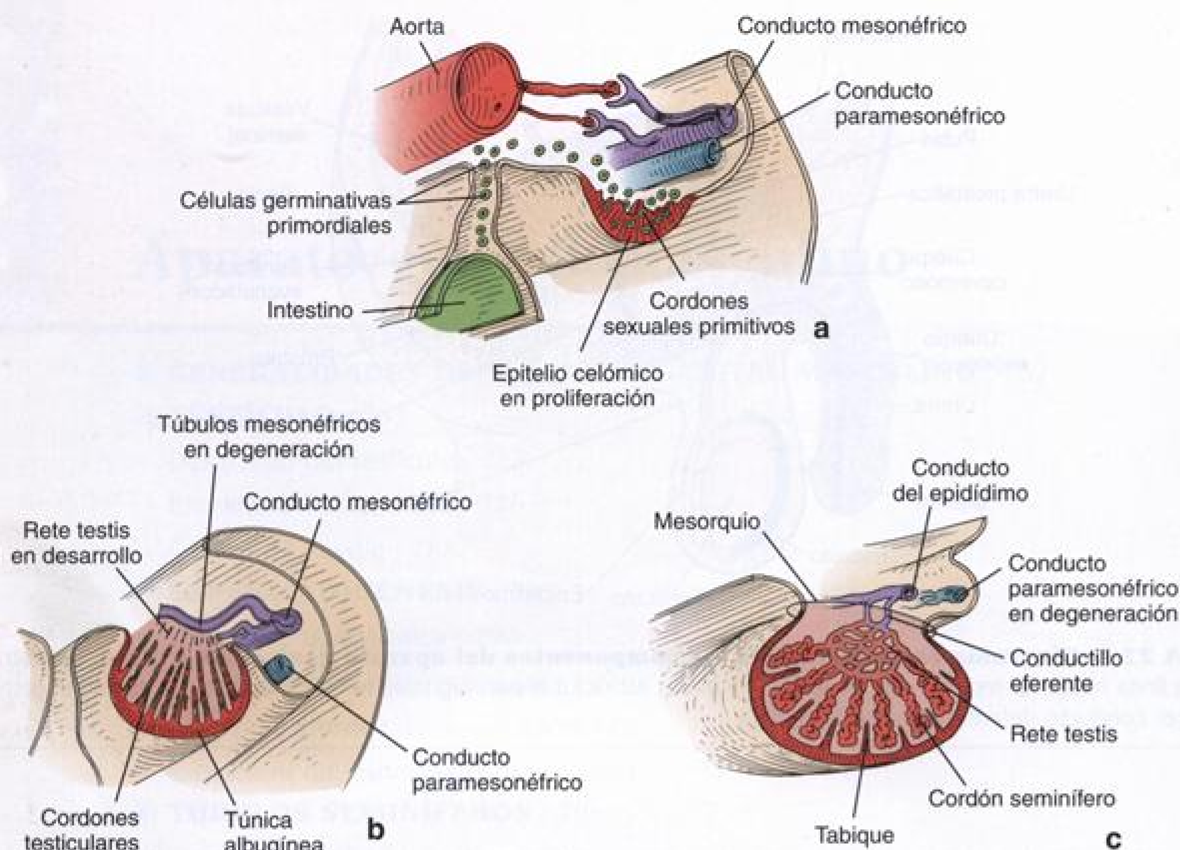


FIGURA 22.2. Diagrama esquemático de las etapas del desarrollo testicular. **a.** En este diagrama se muestra un embrión de 5 semanas en la etapa de gónadas indiferentes. Las crestas gonadales que son visibles en la pared abdominal posterior están siendo infiltradas por células germinativas primordiales (*en verde*) que migran desde el saco vitelino. La mayor parte de la gónada en desarrollo está formada por mesénquima derivado del epitelio celómico. Las células germinativas primordiales se incorporan a los cordones sexuales primitivos. **b.** En una etapa ulterior, bajo la influencia hormonal del factor determinante testicular (TDF), la gónada embrionaria inicia la producción de testosterona. A esto le sigue la diferenciación de los cordones sexuales primitivos en cordones testiculares. Al mismo tiempo, la gónada produce factor inhibidor mülleriano (MIF), que causa la involución del conducto paramesonéfrico y de las estructuras derivadas de él. Obsérvese que los túbulos excretores mesonéfricos entran en contacto estrecho con la rete testis. **c.** Etapas finales del desarrollo testicular. La túnica albugínea que rodea el testículo contribuye a la formación de los tabiques testiculares. La rete testis se comunica con los cordones seminíferos y con la vía espermática que se desarrolla a partir del conducto de Wolff y los túbulos excretores mesonéfricos.

En la primera etapa del desarrollo los testículos aparecen en la pared abdominal posterior como primordios indiferenciados derivados de las ***crestas urogenitales*** que son idénticos en ambos sexos. Durante esta ***etapa indiferente*** el embrión tiene la potencialidad de convertirse en un varón o una mujer. Al principio de la embriogénesis masculina el mesénquima que separa los cordones testiculares da origen a ***células*** (***intersticiales***) ***de Leydig*** que producen ***testosterona*** para estimular el desarrollo del primordio indiferente en un testículo. Además, la testosterona causa la proliferación y la diferenciación de los conductos mesonéfricos (de Wolff) de los que derivan las vías espermáticas. También en esta etapa inicial las ***células*** (***sustentaculares***) ***de Sertoli*** que se desarrollan dentro de los cordones testiculares producen otra sustancia hormonal importante llamada ***factor inhibidor mülleriano*** (***MIF***). La estructura molecular del MIF es similar a la del factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Es una glucoproteína grande que inhibe la división celular de los conductos paramesonéfricos (de Müller), lo que a su vez inhibe el desarrollo de los órganos genitales femeninos (*fig.* 22.3).

El desarrollo y la diferenciación de los genitales externos (también a partir de la etapa sexual indiferente) ocurren al mismo tiempo y son causados por la acción de la ***dihidrotestosterona*** (***DHT***), un producto de la conversión de la testosterona por la 5α-reductasa. Si no hay DHT, sin importar el sexo genético o gonadal, los genitales externos seguirán el modelo femenino. La aparición de testosterona, MIF y DHT en el embrión masculino en desarrollo determina su ***sexo hormonal***.

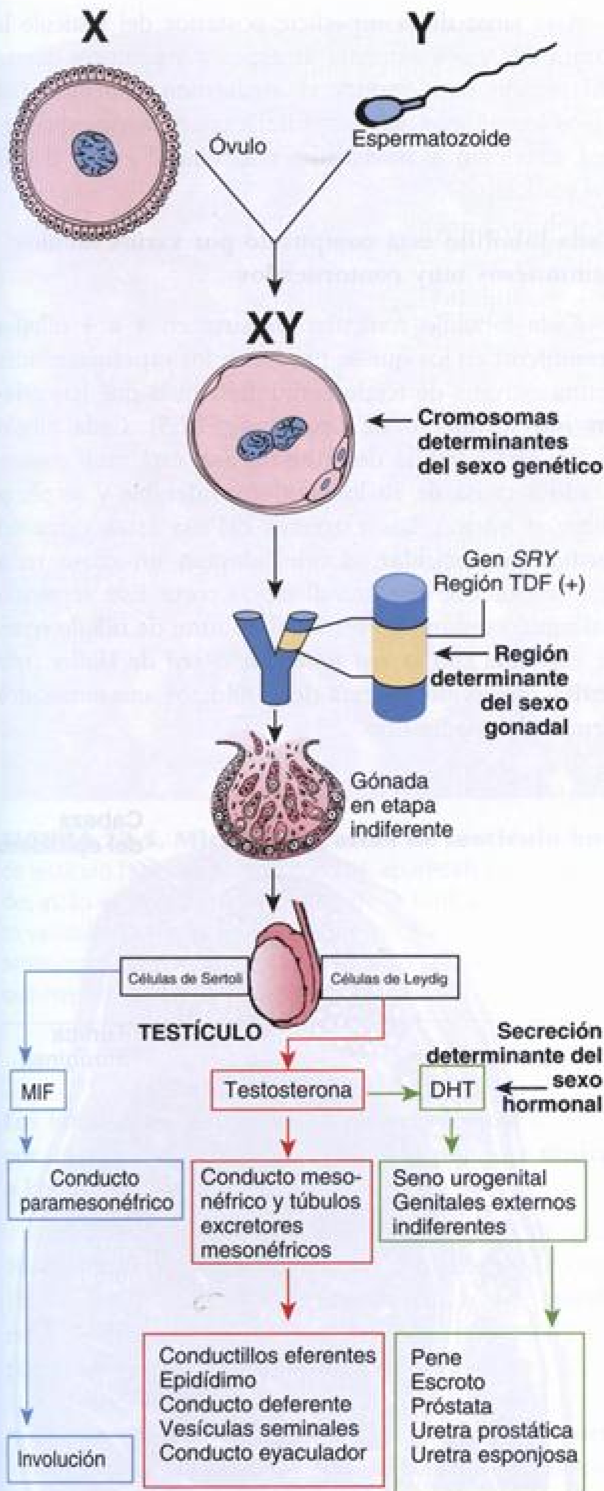


FIGURA 22.3. Diagrama esquemático del desarrollo del sexo masculino y de la influencia hormonal sobre el desarrollo de los órganos genitales. Este diagrama ilustra tres niveles en los cuales se determina el sexo del embrión en desarrollo. El sexo genético se determina en el momento de la fecundación, el sexo gonadal está determinado por la activación del gen *SRY* ubicado en el brazo corto del cromosoma Y y el sexo hormonal es determinado por una hormona secretada por la gónada en desarrollo. En el diagrama se muestra la influencia del factor inhibidor mülleriano (*MIF*), la testosterona y la dihidrotestosterona (*DHT*) sobre el desarrollo de las estructuras.

Más o menos en la vigésimo sexta semana de la gestación los testículos descienden desde el abdomen hacia el escroto. Esta migración testicular está dada por el crecimiento diferencial de la cavidad abdominal combinado con la acción de la testosterona que causa el acortamiento del ***gubernaculum testis***, un ligamento sensible a la testosterona que conecta el polo inferior de cada testículo con los pliegues escrotales. Los testículos descienden hacia el escroto a través del ***conducto inguinal***, una comunicación estrecha entre la cavidad abdominal y el interior de las bolsas. El descenso testicular a veces está obstruido y esto conduce a la patología conocida como ***criptorquidia*** o ***testículo no descendido***. Este trastorno es común (30%) en los neonatos prematuros y en cerca del 1% de los neonatos de término. La criptorquidia puede inducir alteraciones histológicas irreversibles en el testículo y aumenta el riesgo de cáncer testicular. En consecuencia, un testículo no descendido necesita corrección quirúrgica. La orquiopexia (fijación del testículo no descendido dentro del saco escrotal) debe realizarse de preferencia antes de que las alteraciones histológicas se tornen irreversibles alrededor de los 2 años de edad.

La espermatogénesis requiere que los testículos se mantengan por debajo de la temperatura corporal normal

Conforme descienden de la cavidad abdominal hacia el escroto los testículos llevan consigo vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios autónomos y una extensión del peritoneo abdominal llamada ***túnica vaginal***, que cubre su superficie anterolateral. Dentro de las bolsas la temperatura de los testículos es 2 a 3 °C más baja que la temperatura corporal. Esta temperatura más baja es indispensable para la espermatogénesis pero no es necesaria para la producción hormonal (esteroidogénesis), que puede ocurrir a la temperatura corporal normal. Si los testículos se mantienen a temperaturas más altas (p. ej., a causa de fiebre) o si no descienden al escroto no se producen espermatozoides.

Cada testículo recibe sangre a través de la ***arteria testicular***, una rama directa de la aorta abdominal. Esta arteria describe un trayecto muy tortuoso cerca del testículo, donde está rodeada por el ***plexo venoso pampiniforme*** que transporta la sangre desde los testículos hacia las venas abdominales. Esta distribución permite el intercambio de calor entre los vasos sanguíneos y contribuye a mantener los testículos a una temperatura más baja. La sangre venosa más fresca proveniente del testículo enfría un poco la sangre arterial antes de que entre en el órgano por un mecanismo de contracorriente intercambiador de calor. Además el ***músculo cremáster***, cuyas fibras derivan del músculo oblicuo interno del abdomen ubicado en la pared abdominal anterior, responde a los cambios de la temperatura ambiental. Su contracción acerca los testículos a la pared abdominal

mientras que su relajación los desciende dentro del escroto. Las temperaturas frías también causan la contracción de una lámina delgada de músculo liso (*músculo dartos*) en la fascia superficial de las bolsas. La contracción del músculo dartos arruga el escroto cuando hace frío para contribuir a regular la pérdida de calor.

Estructura del testículo

Los testículos tienen una cápsula de tejido conjuntivo de espesor poco habitual llamada túnica albugínea

Una cápsula muy gruesa de tejido conjuntivo denso, llamada ***túnica albugínea***, cubre cada testículo (*fig. 22.4*). La parte interna de esta cápsula o ***túnica vasculosa*** es una lámina de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos. Cada testículo está dividido en alrededor de 250 lobulillos por tabiques incompletos de tejido conjuntivo que se proyectan desde la cápsula.

A lo largo de la superficie posterior del testículo la túnica albugínea aumenta de espesor y protruye dentro del órgano para formar el ***mediastino testicular***. Los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y la vía espermática atraviesan el mediastino testicular al entrar o salir del testículo.

Cada lobulillo está compuesto por varios túbulos seminíferos muy contorneados

Cada lobulillo testicular consiste en 1 a 4 ***túbulos seminíferos*** en los que se producen los espermatozoides y una estroma de tejido conjuntivo en la que hay ***células intersticiales*** o ***de Leydig*** (*fig. 22.5*). Cada túbulo dentro del lobulillo describe un asa, está muy contorneado a causa de su longitud considerable y se pliega sobre sí mismo. Los extremos del asa están cerca del ***mediastino testicular***, donde adoptan un curso recto que se extiende por una distancia corta. Este segmento del túbulo seminífero recibe el nombre de ***túbulo recto***. Se continúa con la ***red testicular*** o ***red de Haller*** (***rete testis***), que es un sistema de conductos anastomosados dentro del mediastino.

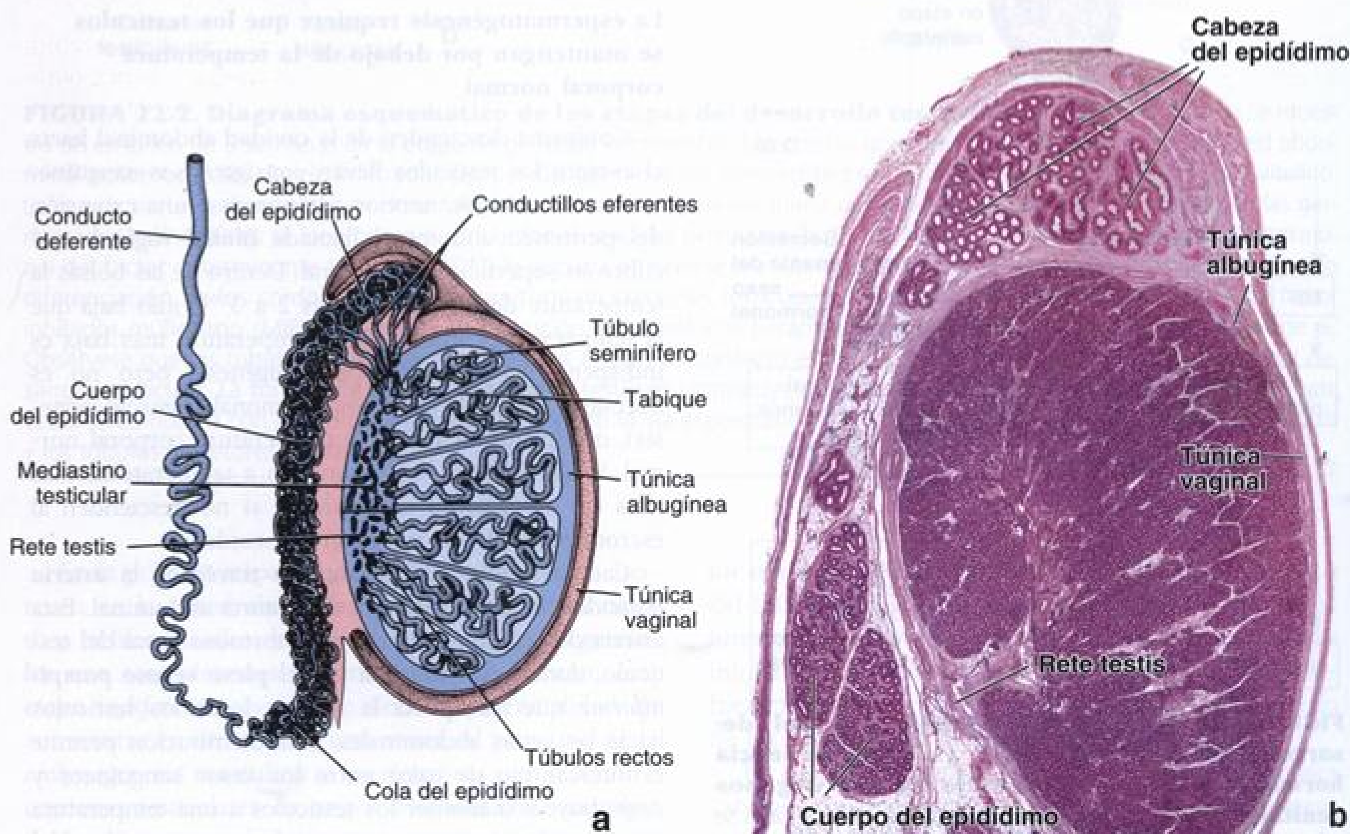
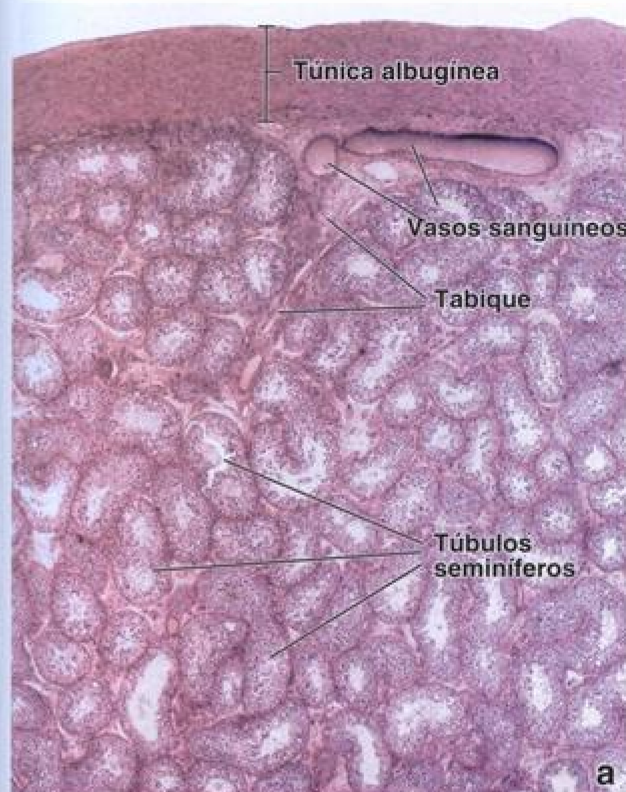


FIGURA 22.4. Corte sagital del testículo humano. a. Este diagrama esquemático muestra un corte sagital del testículo humano. También aparece la vía espermática formada por los conductillos eferentes, el conducto del epidídimo y el conducto deferente. Obsérvense la cubierta conjuntiva gruesa (túnica albugínea) y la túnica vaginal que la rodea. (Modificada de Dym M. En: Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.) **b.** Corte sagital teñido con H-E del testículo y la cabeza y el cuerpo del epidídimo. De nuevo, obsérvense la túnica albugínea y la túnica vaginal a su alrededor. En este corte se ve sólo una pequeña porción de la rete testis. Su conexión con la vía espermática no es obvia en este plano de corte. 3 ×.



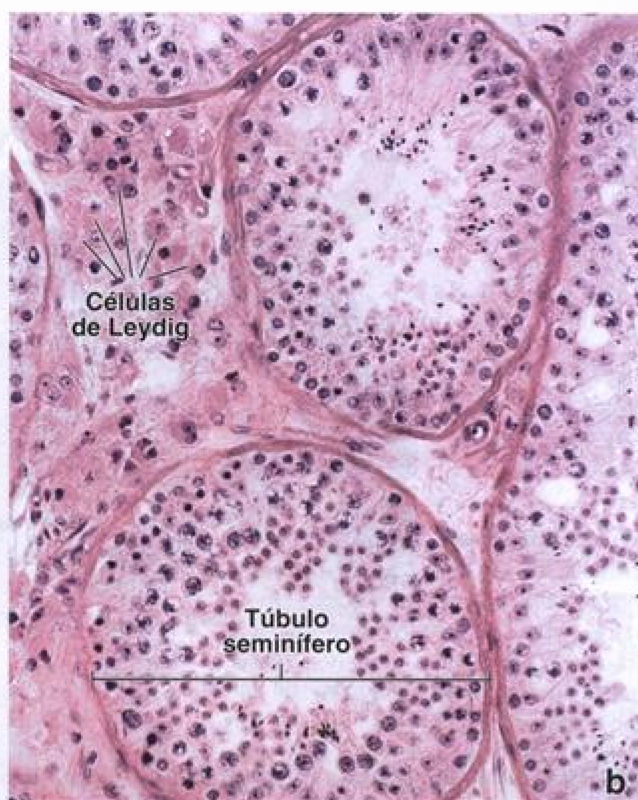


FIGURA 22.5. Microfotografías de testículo humano. a. En esta microfotografía con poco aumento de un corte de testículo humano teñido con H-E aparecen los túbulos seminíferos y la túnica albugínea. Los vasos sanguíneos más grandes están en la superficie interna de la túnica albugínea. Los túbulos seminíferos están muy contorneados de ahí el aspecto variable de sus siluetas en el corte. 30 ×. **b.** Un aumento mayor de la muestra anterior que permite ver varios túbulos seminíferos. Obsérvese la población de células intersticiales (de Leydig) que aparecen en cúmulos pequeños en el espacio que hay entre los túbulos contiguos. 250 ×.

Los túbulos seminíferos están compuestos por un epitelio seminífero rodeado por una túnica o lámina propia

Cada túbulo seminífero tiene una longitud de unos 50 cm (espectro: 30 a 80 cm) y un diámetro de entre 150 y 250 µm. El ***epitelio seminífero*** es un epitelio estratificado complejo y poco habitual que está compuesto por dos poblaciones celulares básicas:

- ***Células de Sertoli***, también llamadas ***células sustentaculares*** o ***de sostén***. Estas células no se dividen después de la pubertad. Las células de Sertoli son células cilíndricas con prolongaciones apicales y laterales extensas que rodean las células espermatogénicas contiguas y ocupan los espacios entre ellas. Sin embargo, esta configuración intrincada de las células de Sertoli no puede distinguirse bien en los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E). Las células de Sertoli le imparten organización estructural a los túbulos porque se extienden a través de todo el espesor del epitelio seminífero.
- ***Células espermatogénicas***, que se dividen y se diferencian con regularidad en espermatozoides maduros. Estas células derivan de células germinativas primordiales originadas en el saco vitelino que colonizan las crestas gonadales durante la etapa inicial del desarrollo de los testículos. Las células espermatogénicas se organizan en capas mal definidas de desarrollo progresivo entre células de Sertoli contiguas (*fig. 22.6*). Las células espermatogénicas más inmaduras de todas, llamadas espermatogonios, están apoyadas sobre la lámina basal. Las células más maduras, llamadas espermátides, están adheridas a la porción apical de la célula de Sertoli en contacto con la luz del túbulo.

La ***túnica*** (***lámina***) ***propia***, también llamada *tejido peritubular*, es un tejido conjuntivo multiestratificado que carece de fibroblastos típicos. En el hombre está compuesta por tres a cinco capas de ***células mioides*** (***células peritubulares contráctiles***) y fibrillas colágenas ubicadas por fuera de la lámina basal del epitelio seminífero (véase fig. 22.6). En los roedores la túnica propia consiste en una sola capa de células mioides pavimentosas que adoptan una disposición epitelioide. En el nivel ultraestructural las células mioides exhiben

FIGURA 22.6. Diagrama esquemático del epitelio seminífero humano. Este dibujo muestra la relación entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas. El epitelio seminífero está apoyado sobre una lámina basal y una capa de células peritubulares rodea el túbulo seminífero. Los espermatogonios (de tipo A claros, de tipo A oscuros y de tipo B) y los espermatocitos en preleptoteno están en el compartimiento basal del epitelio seminífero, por debajo del complejo de unión que hay entre las células de Sertoli contiguas. Los espermatocitos primarios en paquiteno, las espermátides iniciales y las espermátides avanzadas, con su resto de citoplasma en proceso de separación que se convierte en el cuerpo residual, están por arriba del complejo de unión en el compartimiento adluminal. (Redibujada de Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 1963;112:35.)

características asociadas con las células musculares lisas, a saber, una lámina basal y gran cantidad de filamentos de actina. También tienen un retículo endoplasmático rugoso (RER) abundante, lo que refleja su papel en la síntesis de colágeno dado que no hay fibroblastos típicos. Las contracciones rítmicas de las células mioides crean ondas peristálticas que contribuyen a mover los espermatozoides y el líquido testicular a lo largo de los túbulos seminíferos hacia las vías espermáticas. Por fuera de la capa mioide hay vasos sanguíneos y una vasculatura linfática extensa, así como células de Leydig.

Como una consecuencia normal del envejecimiento la túnica propia aumenta de espesor. Este engrosamiento está acompañado por una disminución del ritmo de producción de espermatozoides y una reducción general del tamaño de los túbulos seminíferos. El engrosamiento excesivo de la túnica propia en la juventud se asocia con infertilidad.

Células de Leydig

Las ***células de Leydig*** (***células intersticiales***) son células poliédricas grandes y eosinófilas que de manera característica contienen inclusiones lipídicas (*fig. 22.7*). Con frecuencia también contienen pigmento lipofuscínico y cristales citoplasmáticos bastoniformes distintivos llamados ***cristales de Reinke*** (*fig. 22.8*). En los preparados histológicos de rutina estos cristales son refráctiles y miden alrededor de 3 × 20 μm. Aunque su índole y su función exactas siguen siendo desconocidas, es probable que sean un producto proteico de la célula.

Al igual que otras células secretoras de esteroides, las células de Leydig tienen un retículo endoplasmático liso (REL) complejo que es la causa de su eosinofilia (véase fig. 22.7). Las enzimas necesarias para la síntesis de testosterona a partir del colesterol están asociadas con el REL. En las células de Leydig también hay mitocondrias con crestas tubulovesiculares, otra característica de las células secretoras de esteroides.

Las células de Leydig se diferencian y secretan testosterona durante las primeras etapas de la vida fetal. La secreción de testosterona es necesaria durante el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductora:

- En el *embrión* la secreción de testosterona y otros andrógenos es indispensable para el desarrollo normal de las gónadas en el feto masculino.

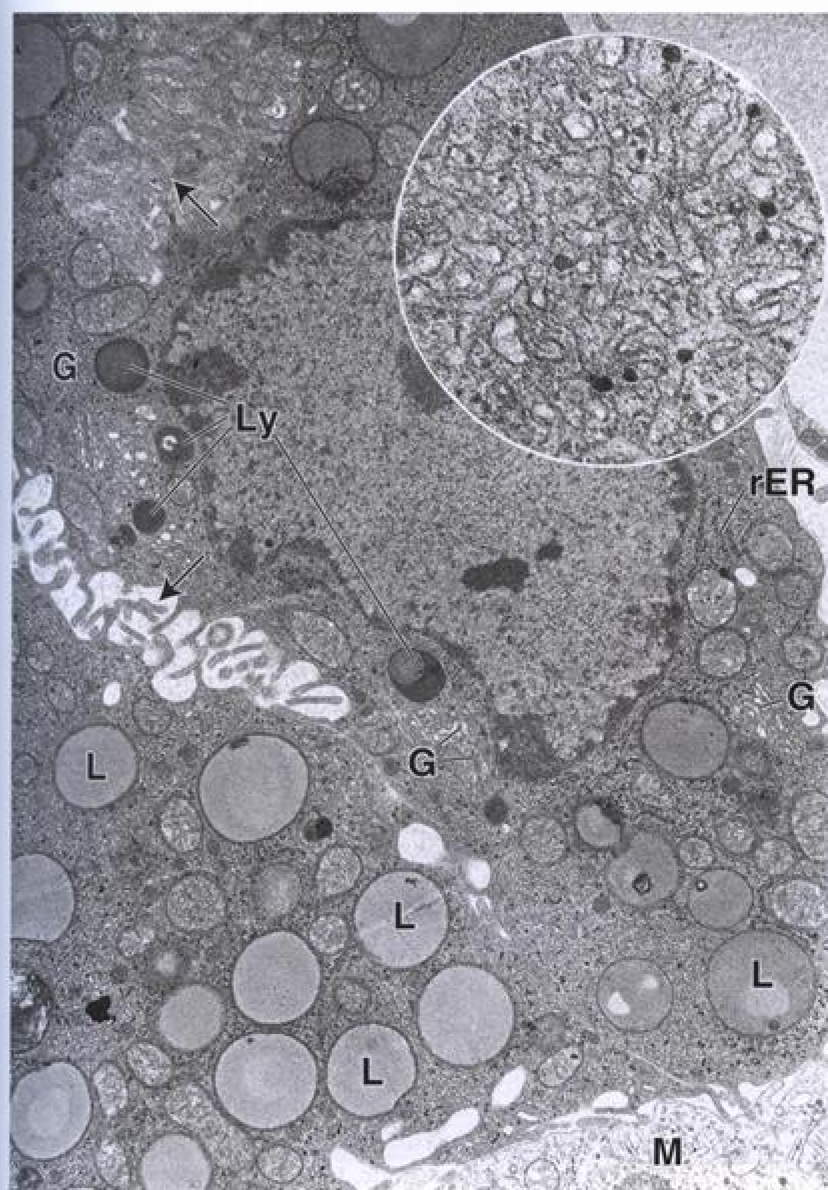


FIGURA 22.7. Microfotografía electrónica de células de Leydig. Esta microfotografía electrónica muestra partes de varias células de Leydig. El citoplasma contiene un retículo endoplasmático liso (rER) abundante, una característica de las células de Leydig. Otras características distintivas de estas células visibles en la microfotografía de menos aumento son la gran abundancia de inclusiones lipídicas (*L*), los contornos segmentados del aparato de Golgi (*G*) y las cantidades variables de lisosomas (*Ly*). También hay alguna que otra cisterna del retículo endoplasmático rugoso (rER). Obsérvense además las microvellosidades a lo largo de algunas regiones de la superficie celular (*flechas*). *M*, citoplasma de un macrófago contiguo. 10 000 ×. **Detalle.** Más aumento del retículo endoplasmático liso. Las partículas muy densas corresponden a glucógeno. 60 000 ×.

- En la *pubertad* la secreción de testosterona inicia la producción de espermatozoides, la secreción de las glándulas sexuales anexas y el desarrollo de las características sexuales secundarias.
- En el *adulto* la secreción de testosterona es indispensable para el mantenimiento de la espermatogénesis y de las características sexuales secundarias, las vías espermáticas y las glándulas sexuales anexas.

Las células de Leydig son activas en la diferenciación inicial del feto masculino y luego sufren un período de inactividad que comienza más o menos a los 5 meses de vida fetal. Las células de Leydig inactivas son difíciles de distinguir de los fibroblastos. Cuando las células de Leydig se exponen a la estimulación gonadotrófica en la pubertad, otra vez se convierten en células secretoras de andrógenos y permanecen activas durante toda la vida.

ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis es el proceso por el cual los espermatogonios dan origen a los espermatozoides

La espermatogénesis, es decir el proceso por el cual se producen los espermatozoides, comprende una serie de fenómenos complejos y singulares. Comienza poco antes de la pubertad bajo la influencia de las concentraciones cada vez mayores de gonadotrofinas hipofisarias y continúa durante toda la vida. Con fines descriptivos la espermatogénesis se divide en tres fases distintas:

- *Fase espermatogónica*, en la cual los espermatogonios se dividen por mitosis para reemplazarse a sí mismos y para proveer una población de espermatogonios predestinados que al final se diferenciarán en ***espermatocitos primarios***.

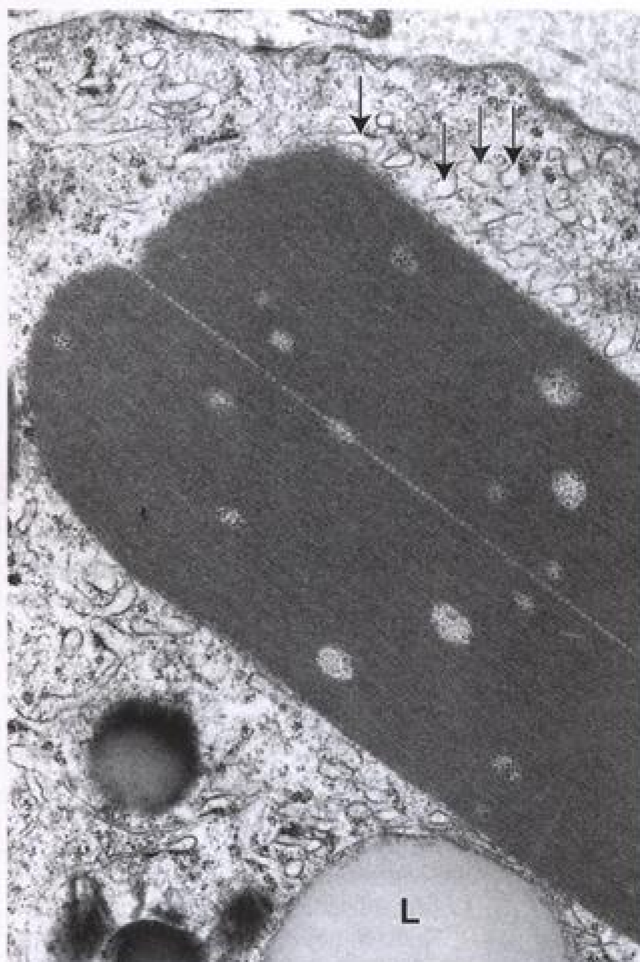


FIGURA 22.8. Microfotografía electrónica de un cristal de Reinke. Esta microfotografía electrónica muestra la estructura interna de un cristal de Reinke en el citoplasma de una célula de Leydig humana. Obsérvense también el retículo endoplasmático liso (*flechas*) y una inclusión lipídica (*L*) en el citoplasma. 16 000 ×. (Gentileza del Dr. Don F. Cameron.)

- *Fase espermatocítica* (*meiosis*), en la cual los espermatocitos primarios sufren las dos divisiones meióticas que reducen tanto la cantidad de cromosomas como el contenido de DNA para producir células haploides llamadas ***espermátides***.
- *Fase de espermátide* (*espermiogénesis*), en la cual las espermátides se diferencian en ***espermatozoides*** maduros.

Fase espermatogónica

En la fase espermatogónica las células madre se dividen para reemplazarse a sí mismas y para proveer una población de espermatogonios predestinados

Las células madre espermatogónicas sufren divisiones múltiples y generan una progenie espermatogónica que exhibe diferencias en cuanto al aspecto nuclear en los preparados de rutina teñidos con H-E. Los espermatogonios humanos se clasifican en tres tipos de acuerdo con la apariencia de los núcleos en los cortes histológicos de rutina:

- *Espermatogonios de tipo A oscuros* (*Ad*). Estas células tienen un núcleo ovoide con cromatina granular fina muy basófila. Se cree que estos espermatogonios son las células madre del epitelio seminífero. Se dividen con intervalos irregulares para dar origen a un par de espermatogonios de tipo Ad que permanecen como células madre o bien a un par de espermatogonios de tipo Ap (véase a continuación).
- *Espermatogonios de tipo A claros o pálidos* (*Ap*). Estas células tienen un núcleo ovoide con cromatina granular fina poco teñida. Los espermatogonios Ap están predestinados a seguir el proceso de diferenciación que produce los espermatozoides. Sufren varias divisiones mitóticas sucesivas que aumentan su cantidad.
- *Espermatogonios de tipo B*. Estas células tienen un núcleo más bien esferoidal con cromatina que está condensada en grumos grandes contra la envoltura nuclear y alrededor del nucléolo central (véase fig. 22.6).

Una característica poco habitual de la división de un espermatogonio de tipo Ad en dos espermatogonios de tipo Ap es que las células hijas permanecen unidas por un puente citoplasmático delgado. Este mismo fenómeno ocurre en cada división mitótica y meiótica siguiente de la progenie del par original de espermatogonios Ap (*fig. 22.9*). Por ende, toda la progenie de un par inicial de espermatogonios Ap está conectada, como si fueran las perlas de un collar. Estas conexiones citoplasmáticas permanecen intactas hasta las últimas etapas de la maduración de las espermátides y son indispensables para el desarrollo sincrónico de cada clon de un par original de células Ap.

Después de varias divisiones los espermatogonios de tipo A se diferencian en espermatogonios de tipo B. La aparición de los espermatogonios de tipo B es el último acontecimiento de la fase espermatogónica.

Fase espermatocítica (meiosis)

En la fase espermatocítica los espermatocitos primarios sufren meiosis para reducir tanto la cantidad de cromosomas como el contenido de DNA

La división mitótica de los espermatogonios de tipo B produce los espermatocitos primarios. Estos duplican su DNA poco después de formarse y antes de que comience la meiosis, de modo que cada espermatoci-

Recuadro 22.1 Consideraciones funcionales: regulación hormonal de la espermatogénesis

La función endocrina del testículo está a cargo principalmente de la población de células de Leydig que sintetizan y secretan el andrógeno circulante principal, la ***testosterona***. Casi toda la testosterona es producida por el testículo; menos del 5% proviene de las glándulas suprarrenales. Se calcula que en los seres humanos la población total de células de Leydig produce unos 7 mg de testosterona por día. Conforme abandona las células de Leydig la testosterona se introduce en los capilares sanguíneos y linfáticos y atraviesa el tejido peritubular para alcanzar el epitelio seminífero.

Para la proliferación y la diferenciación de las células espermatogénicas se necesitan concentraciones locales elevadas de testosterona (que se calcula que son 200 veces más altas que las concentraciones de la hormona circulante). Las concentraciones testiculares elevadas de testosterona pueden ser reducidas en forma significativa por retrocontrol negativo de la hormona exógena. La investigación exhaustiva en este campo se concentra en el desarrollo de un prototipo de fármaco anticonceptivo masculino basado en la testosterona. En los estudios clínicos iniciales se ha comprobado que estos fármacos causan una disminución significativa de la concentración testicular de testosterona y la inhibición de la espermatogénesis. Luego de suspender el uso del anticonceptivo se restablece la espermatogénesis. Sin embargo, en algunos pacientes este tipo de anticonceptivo no es eficaz y no causa la supresión espermatogénica.

La concentración periférica de testosterona influye sobre los fenómenos siguientes:

- Diferenciación del sistema nervioso central (SNC) y del aparato genital (gónadas y vías espermáticas).
- Desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias (como la barba, la distribución masculina del vello del pubis y la voz grave).
- Desarrollo y mantenimiento de las glándulas sexuales anexas (vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales), las vías espermáticas y los genitales externos (sobre todo por los productos de la conversión de la testosterona en DHT).
- Procesos anabólicos y metabólicos generales, incluidos el crecimiento del esqueleto, el desarrollo del músculo esquelético, la distribución del tejido adiposo subcutáneo y la función renal.
- Conducta, incluida la libido.

Las actividades esteroidogénica y espermatogénica del testículo están reguladas por la interacción hormonal del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y las células gonadales (o sea, células de Leydig, células espermatogénicas y células de Sertoli). El lóbulo anterior de la hipófisis produce tres hormonas que participan en este proceso: hormona luteinizante (LH), que en el varón a veces recibe el nombre de hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH), hormona foliculoestimulante (FSH) y prolactina (PRL). En respuesta a la liberación hipofisaria de LH las células de Leydig producen cantidades cada vez mayores de testosterona. La PRL actúa en combinación con la LH para acrecentar la actividad esteroidogénica de las células de Leydig. Dado que tienen receptores de FSH y testosterona, las células de Sertoli son los reguladores primarios de la espermatogénesis.

to primario contiene el doble de la cantidad normal de cromosomas ($4n$) y el doble de la cantidad de DNA ($2d$).

La meiosis determina la reducción de la cantidad de cromosomas ($1n$) y de la cantidad de DNA ($1d$) al estado haploide. La meiosis se describe en detalle en el capítulo 3; a continuación se ofrece una descripción breve de la meiosis espermatocítica.

La profase de la primera división meiótica, en la cual la cromatina se condensa en cromosomas visibles, dura hasta 22 días en los espermatocitos primarios humanos. Al final de la profase se pueden identificar 44 autosomas y un cromosoma X y otro Y, cada uno con dos hebras cromatínicas (cromátides). Los cromosomas homólogos se aparean conforme se alinean en la placa ecuatorial de la metafase.

Los cromosomas homólogos apareados, que reciben el nombre de ***tétradas*** porque están compuestos por cuatro cromátides, intercambian material genético en un proceso conocido como recombinación (*crossing-over*). Durante este intercambio las cuatro cromátides están reordenadas en una estructura tripartita llamada ***complejo sinaptonémico***. Este proceso asegura la diversidad genética. A través del intercambio genético las cuatro espermátides producidas a partir de cada espermatocito son diferentes unas de otras y de todas las demás espermátides derivadas de otros espermatocitos. Después de completada la recombinación génica (crossing-over) los cromosomas homólogos se separan y avanzan hacia los polos opuestos del huso meiótico. Así las tétradas, que fueron modificadas por la recombinación génica, se separan y se convierten en díadas de nuevo. Las dos cromátides de cada cromosoma original (aunque modificadas por la recombinación) permanecen juntas. Esto es justo lo contrario de lo que ocurre en la mitosis, proceso durante el cual las cromátides apareadas –una que representa la "plantilla" y la otra el DNA neosintetizado– se separan.

El movimiento de un cromosoma particular de un par de homólogos a cualquiera de los polos del huso

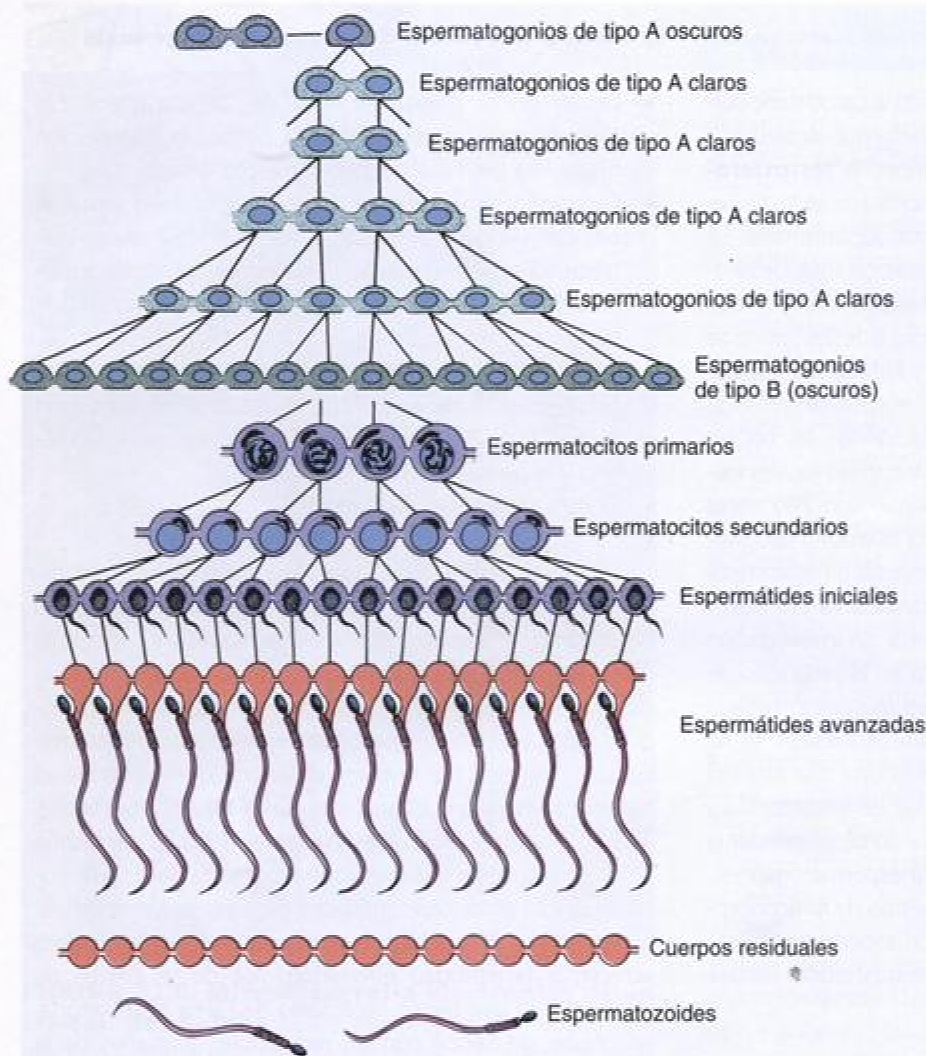


FIGURA 22.9. Diagrama esquemático que ilustra las generaciones de las células espermatogénicas. Este diagrama muestra la índole clonal de las generaciones sucesivas de células espermatogénicas. La división citoplasmática es completa sólo en los espermatogonios de tipo A oscuros primitivos que sirven como células madre. Todas las demás células espermatogénicas permanecen unidas por puentes intercelulares mientras sufren las divisiones mitóticas y meióticas y la diferenciación en espermátides. Las células se separan en espermatozoides individuales al liberarse del epitelio seminífero. Los cuerpos residuales permanecen unidos y son fagocitados por las células de Sertoli. (Reproducida con autorización de Dym M, Fawcett DW. Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis. Biol Reprod 1971;4:195-215.)

está determinado por el azar; esto significa que los cromosomas derivados del padre y los derivados de la madre no se seleccionan a sí mismos en la placa ecuatorial de la metafase. Esta distribución al azar es otra fuente de diversidad genética en los espermatozoides resultantes.

Las células derivadas de la primera división meiótica reciben el nombre de ***espermatocitos secundarios***. Estas células entran de inmediato en la profase de la segunda división meiótica *sin sintetizar DNA nuevo* (o sea que no pasan por una fase S). Cada espermatocito secundario tiene la cantidad de cromosomas reducida a 1*n* que está representada por 22 autosomas y un cromosoma X o un cromosoma Y. Cada uno de estos cromosomas está compuesto por dos cromátides hermanas. El espermatocito secundario tiene la cantidad 2*d* (diploide) de DNA. Durante la metafase de la segunda división meiótica los cromosomas se alinean sobre la placa ecuatorial y las cromátides hermanas se separan y avanzan hacia polos opuestos del huso. Conforme la segunda división meiótica se completa y las membranas nucleares se reconstituyen, a partir de cada espermatocito secundario se forman dos ***espermátides*** haploides, cada una con 23 cromosomas de una sola cromátide (1*n*) y la cantidad 1*d* de DNA (*fig. 22.10*).

Fase de espermátide (espermiogénesis)

En la fase de espermátide las espermátides sufren una remodelación celular extensa conforme se diferencian en espermatozoides maduros

Cada espermátide resultante de la segunda división meiótica es haploide en cuanto al contenido de DNA (1*d*) y la cantidad de cromosomas (1*n* representada por 22 autosomas y un cromosoma X o Y). Ya no experimentan divisiones adicionales. Las espermátides haploides sufren un proceso de diferenciación que produce los espermatozoides maduros, que también son haploides. El estado diploide normal se restablece cuando un espermatozoide fecunda un oocito.

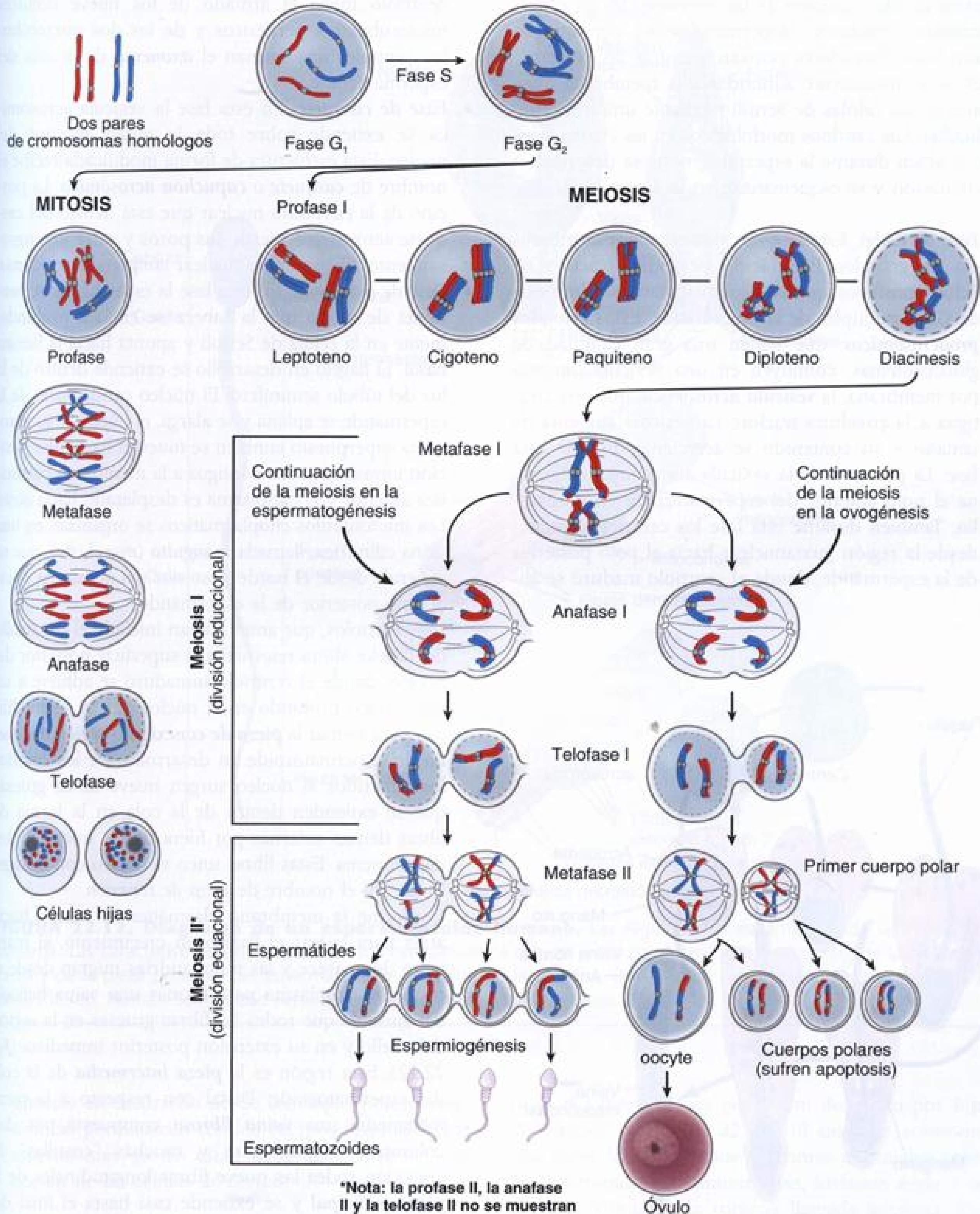


FIGURA 22.10. Comparación entre la mitosis y la meiosis en células germinales. Los dos pares de cromosomas (2*n*) de origen materno y paterno están ilustrados en *rojo* y *azul*, respectivamente. La división mitótica produce células hijas que son genéticamente idénticas a la célula progenitora (2*n*). La división meiótica, que tiene dos componentes (una división reduccional y una división ecuacional), produce células que poseen sólo la mitad de la cantidad de cromosomas (*n*). Además, durante el apareamiento de los cromosomas en la profase I de la meiosis se intercambian segmentos cromosómicos (fenómeno conocido como recombinación o *crossing-over*) para crear la diversidad genética. En los seres humanos el primer cuerpo polar no se divide, pero sí lo hace en otras especies. *Obsérvese que la profase II, la anafase II y la telofase II no están ilustradas.

La remodelación celular extensa que se produce durante la diferenciación de las espermátides en espermatozoides maduros (espermiogénesis) consiste en cuatro fases. Estas fases ocurren mientras las espermátides están físicamente adheridas a la membrana plasmática de las células de Sertoli mediante uniones especializadas. Los cambios morfológicos en las cuatro fases que ocurren durante la espermiogénesis se describen a continuación y se esquematizan en la *figura 22.11*.

- *Fase de Golgi*. Esta fase se caracteriza por la presencia de gránulos PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) positivos que se acumulan en los complejos de Golgi múltiples de la espermátide. Estos ***gránulos proacrosómicos***, que tienen una gran cantidad de glucoproteínas, confluyen en una vesícula limitada por membrana, la ***vesícula acrosómica***, que está contigua a la envoltura nuclear. La vesícula aumenta de tamaño y su contenido se acrecienta durante esta fase. La posición de la vesícula acrosómica determina el polo anterior del espermatozoide en desarrollo. También durante esta fase los centríolos migran desde la región yuxtanuclear hacia el polo posterior de la espermátide, donde el centríolo maduro se alinea perpendicular a la membrana plasmática. El centríolo inicia el armado de los nueve dobletes microtubulares periféricos y de los dos microtúbulos centrales que forman el ***axonema*** de la cola del espermatozoide.
- *Fase de casquete*. En esta fase la vesícula acrosómica se extiende sobre toda la mitad anterior del núcleo. Esta estructura de forma modificada recibe el nombre de ***casquete*** o ***capuchón acrosómico***. La porción de la envoltura nuclear que está debajo del casquete acrosómico pierde sus poros y sufre un engrosamiento. El contenido nuclear también se condensa.
- *Fase de acrosoma*. En esta fase la espermátide se reorienta de modo que la cabeza se enclava profundamente en la célula de Sertoli y apunta hacia la lámina basal. El flagelo en desarrollo se extiende dentro de la luz del túbulo seminífero. El núcleo condensado de la espermátide se aplana y se alarga, el núcleo y su acrosoma superpuesto también se mueven hacia una posición inmediatamente contigua a la membrana plasmática anterior y el citoplasma es desplazado hacia atrás. Los microtúbulos citoplasmáticos se organizan en una vaina cilíndrica, llamada ***manguito*** (*manchette*), que se extiende desde el borde posterior del acrosoma hacia el polo posterior de la espermátide.
  Los centríolos, que antes habían iniciado el desarrollo del flagelo, ahora retornan a la superficie posterior del núcleo, donde el centríolo inmaduro se adhiere a un surco poco profundo en el núcleo. Luego se modifican para formar la ***pieza de conexión*** o ***región del cuello*** del espermatozoide en desarrollo. De los centríolos adheridos al núcleo surgen nueve fibras gruesas que se extienden dentro de la cola en la forma de fibras densas externas por fuera de los microtúbulos del axonema. Estas fibras unen el núcleo con el flagelo, de ahí el nombre de *pieza de conexión*.
  Conforme la membrana plasmática se mueve hacia atrás para cubrir el flagelo en crecimiento, el manguito desaparece y las mitocondrias migran desde el resto del citoplasma para formar una vaina helicoidal ajustada que rodea las fibras gruesas en la región del cuello y en su extensión posterior inmediata (*fig. 22.12*). Esta región es la ***pieza intermedia*** de la cola del espermatozoide. Distal con respecto a la pieza intermedia una ***vaina fibrosa*** compuesta por dos columnas longitudinales y muchas "costillas" de conexión rodea las nueve fibras longitudinales de la ***pieza principal*** y se extiende casi hasta el final del flagelo. Este segmento breve de la cola que es distal con respecto a la vaina fibrosa recibe el nombre de ***pieza terminal***.
- *Fase de maduración*. Esta última fase de remodelación de la espermátide reduce el exceso de citoplasma. Luego las células de Sertoli fagocitan este exceso de citoplasma, también llamado ***cuerpo residual***. Los puentes intercelulares que han caracterizado los

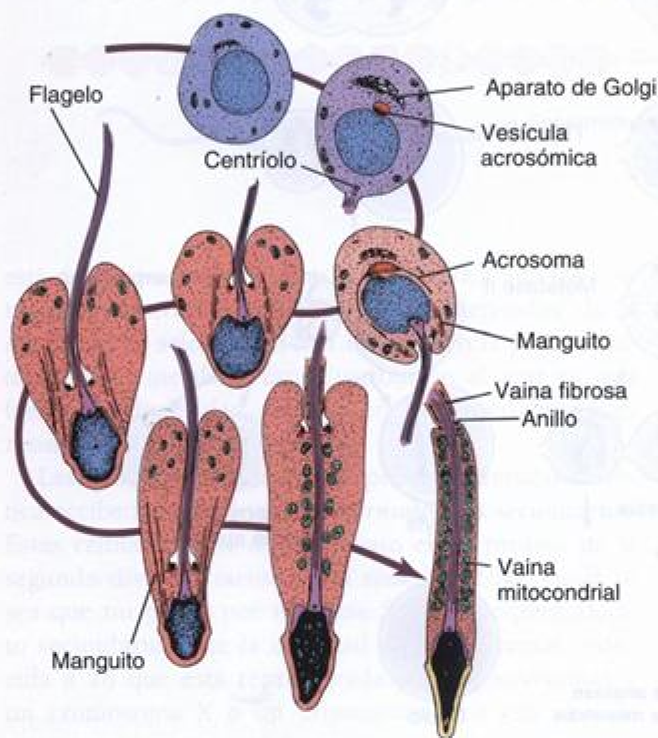


FIGURA 22.11. Diagrama esquemático de la espermiogénesis humana. Se ilustran las modificaciones básicas en la estructura de los orgánulos fundamentales de la espermátide (véase el texto para una explicación detallada). (Modificada de Dym M. En Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.)

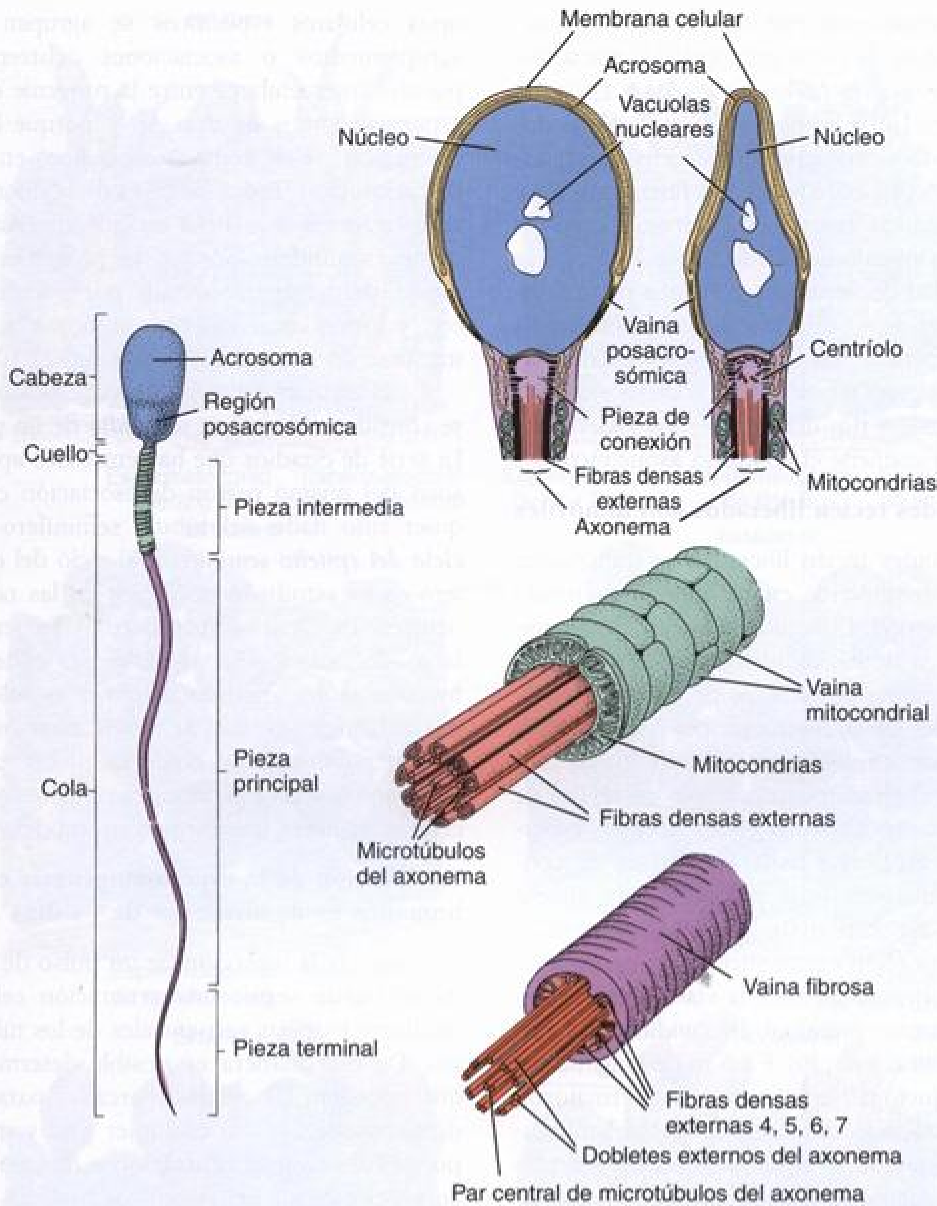


FIGURA 22.12. Diagrama de un espermatozoide humano. Las regiones del espermatozoide se indican a la izquierda. Las características estructurales fundamentales de la cabeza (vista en cortes frontal y sagital), de la pieza intermedia y de la pieza principal del espermatozoide se ilustran a la derecha. (Modificada de Pederson PL, Fawcett DW. En: Hafez ESE, ed. Human Semen and Fertility Regulation in the Male. St. Louis: CV Mosby, 1976.)

gametos en desarrollo desde las etapas preespermatocíticas permanecen con los cuerpos residuales. Las espermátides ya no están adheridas entre sí y se liberan de las células de Sertoli.

Estructura del espermatozoide maduro

Los fenómenos de la espermiogénesis dan origen a una célula de estructura singular

El espermatozoide humano maduro tiene unos 60 µm de longitud. Su *cabeza* es aplanada y puntiaguda y mide 4,5 µm de largo por 3 µm de ancho por 1 µm de espesor (véase fig. 22.12). El casquete acrosómico que cubre los dos tercios anteriores del núcleo contiene hialuronidasa, neuraminidasa, fosfatasa ácida y una proteasa similar a la tripsina llamada acrosina. Estas enzimas acrosómicas son indispensables para la penetración de la membrana pelúcida del óvulo. La liberación de las enzimas acrosómicas cuando el espermatozoide entra en contacto con el oocito es el primer paso de la ***reacción acrosómica***. Este proceso complejo facilita la penetración del espermatozoide y la ulterior fecundación e impide la entrada de otros espermatozoides en el óvulo.

La *cola* del espermatozoide está subdividida en el cuello, la pieza intermedia, la pieza principal y la pieza terminal. El cuello corto contiene los centríolos y el origen de las fibras gruesas. La pieza intermedia es de alrededor de 7 μm de longitud y contiene las mitocondrias dispuestas en forma helicoidal alrededor de las fibras gruesas y del complejo axonémico. Estas mitocondrias proveen la energía para el movimiento de la cola y por ende son la causa de la movilidad del espermatozoide. La pieza principal mide alrededor de 40 μm de longitud y contiene la vaina fibrosa por fuera de las fibras gruesas y del complejo axonémico. La pieza terminal, que corresponde más o menos a los últimos 5 μm del flagelo en el espermatozoide maduro, sólo contiene el complejo axonémico.

Los espermatozoides recién liberados son inmóviles

Los espermatozoides recién liberados se transportan desde los túbulos seminíferos en un líquido secretado por las células de Sertoli. El líquido y los espermatozoides fluyen a lo largo de los túbulos seminíferos ayudados por las contracciones peristálticas de las células peritubulares contráctiles de la lámina propia. Luego entran en los ***túbulos rectos***, un segmento corto de los túbulos seminíferos donde el epitelio consiste sólo en células de Sertoli. En el mediastino testicular el líquido y los espermatozoides entran en la ***rete testis***, un sistema de conductos anastomosados revestidos por un epitelio simple cúbico (lámina 83, fig. 2, p. 819). Desde la rete testis se desplazan hacia la porción extratesticular de los ***conductillos eferentes*** (la primera parte de la vía espermática) y luego hacia el segmento proximal del ***conducto del epidídimo***. Conforme atraviesan los 4 a 5 m de longitud del muy tortuoso conducto del epidídimo los espermatozoides adquieren movilidad. Las contracciones del músculo liso que rodea el conducto epididimario cada vez más distal y con mayor calibre siguen moviendo los espermatozoides por acción peristáltica hasta que alcanzan la porción más distal del conducto en la cola del epidídimo, donde se almacenan antes de la eyaculación.

Los espermatozoides pueden *vivir* varias semanas en la vía espermática del varón pero *sobreviven* sólo 2 o 3 días dentro del aparato genital femenino. Adquieren la capacidad de fecundar el óvulo sólo después de haber pasado algún tiempo en el aparato reprodutor de la mujer. Este proceso, que comprende la eliminación y el reemplazo de componentes del glucocáliz (glucoconjugados) de la membrana del espermatozoide, se denomina ***capacitación***.

TÚBULOS SEMINÍFEROS

Ciclo del epitelio seminífero

Las células espermatogénicas en diferenciación no están distribuidas al azar en el epitelio seminífero; los tipos celulares específicos se agrupan juntos. Estos agrupamientos o asociaciones ocurren porque hay puentes intercelulares entre la progenie de cada par de espermatogonios de tipo Ap y porque las células sincronizadas pasan tiempos específicos en cada etapa de la maduración. Todas las fases de la diferenciación ocurren en forma secuencial en cualquier sitio dado de un túbulo seminífero porque la progenie de las células madre permanece conectada por puentes citoplasmáticos y sufre las divisiones mitóticas y meiótica y la maduración sincrónicas (véase fig. 22.10).

Cada agrupamiento reconocible o ***asociación celular*** se considera una ***etapa*** o ***estadio*** de un proceso cíclico. La serie de estadios que hay entre dos apariciones sucesivas del mismo patrón de asociación celular en cualquier sitio dado del túbulo seminífero constituye un ***ciclo del epitelio seminífero***. El ciclo del epitelio seminífero se ha estudiado muy bien en las ratas, en las que ocurren 14 estadios sucesivos en secuencia lineal a lo largo del túbulo. En el ciclo del epitelio seminífero humano se han podido definir 6 estadios o asociaciones celulares (*fig. 22.13*). Estos estadios no están tan claramente delineados como los de los roedores porque en el hombre las asociaciones celulares ocurren en parcelas irregulares que forman un modelo en mosaico.

La duración de la espermatogénesis en los seres humanos es de alrededor de 74 días

Luego de la inyección de un pulso de timidina tritiada se puede seguir una generación celular específica mediante biopsias secuenciales de los túbulos seminíferos. De esta manera es posible determinar el tiempo que necesitan las células marcadas para pasar por los diversos estadios. En cualquier sitio y momento dados puede haber varias generaciones de células en desarrollo en el espesor del epitelio seminífero, lo que produce las asociaciones celulares características. Los estudios radioautográficos han permitido comprobar que la duración del ciclo del epitelio seminífero es constante y dura alrededor de 16 días en los seres humanos. En ellos harían falta más o menos 4,6 ciclos (cada uno de 16 días de duración) o unos 74 días para que un espermatogonio derivado de una célula madre completara el proceso de la espermatogénesis. Luego se necesitarían alrededor de 12 días más para que el espermatozoide atravesara el epidídimo. En el testículo humano se producen aproximadamente 300 millones de espermatozoides por día. La duración del ciclo y el tiempo necesario para la espermatogénesis son constantes y específicos de cada especie. Por lo tanto, en cualquier intervención farmacológica (p. ej., el tratamiento de la infertilidad masculina), si se administra un compuesto que afecta las fases iniciales de la espermatogénesis deberán transcurrir aproximadamente 86 días para ver los efectos de ese fármaco sobre la producción de espermatozoides.

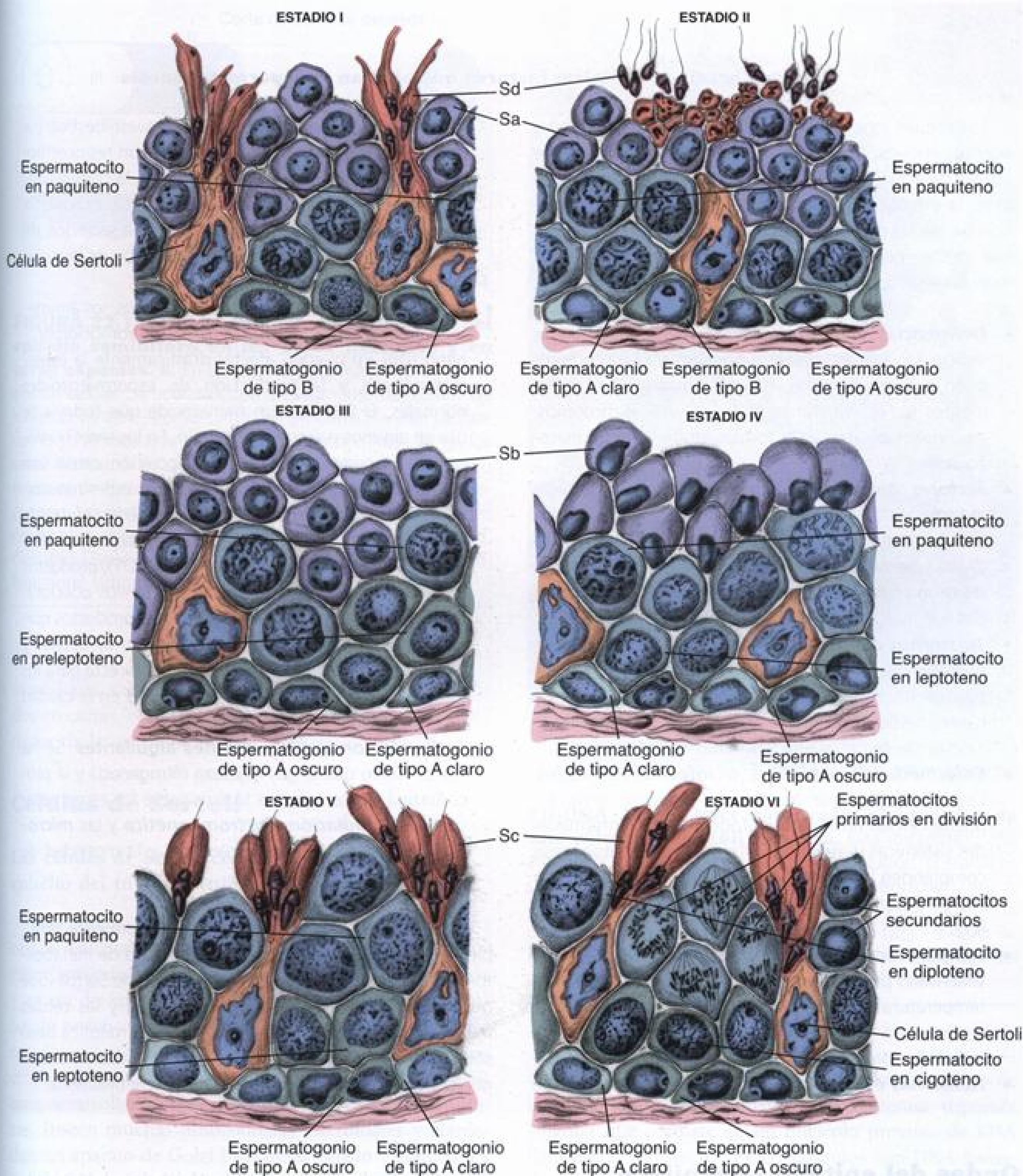


FIGURA 22.13. Dibujo esquemático de los estadios del epitelio seminífero humano. Este diagrama muestra cada una de las seis asociaciones celulares reconocibles que ocurren en el ciclo del epitelio seminífero humano. *Sa, Sb, Sc* y *Sd* son espermátides en diversas fases de su diferenciación. (Basada en Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat. 1963;112:50.)

Recuadro 22.2 Correlación clínica: factores que afectan la espermatogénesis

Las células espermatogénicas son muy sensibles a los agentes nocivos. Luego de la exposición a estos agentes es fácil detectar alteraciones degenerativas como la apoptosis, la exfoliación prematura de las células o la formación de células gigantes multinucleadas. Entre los factores que afectan negativamente la espermatogénesis pueden mencionarse los siguientes:

- ***Deficiencias alimentarias***. Se sabe que las dietas deficientes alteran la espermatogénesis. Se ha comprobado que las vitaminas, las coenzimas y los oligoelementos (p. ej., vitaminas A, B_{12}, C y E, β-carotenos, cinc y selenio) afectan la formación de los espermatozoides.
- ***Factores ambientales/estilo de vida***. Un estudio reciente realizado en Dinamarca comparó los recuentos de espermatozoides en dos grupos de varones jóvenes de poblaciones rural y urbana. En los varones del grupo rural el recuento promedio de espermatozoides fue más alto (24%) que en el grupo urbano.
- ***Trastornos del desarrollo embrionario***. Se ha comprobado que la criptorquidia, el hipospadias y el bajo peso al nacer son factores de riesgo importantes de cáncer testicular asociado con una disminución de la calidad del semen y una reducción de la fertilidad.
- ***Enfermedades sistémicas o infecciones locales***. Las infecciones que afectan los testículos (orquitis) pueden incidir en la espermatogénesis. Las enfermedades sistémicas que pueden alterar la espermatogénesis comprenden la fiebre, las nefropatías, la infección por HIV y otras infecciones virales y los trastornos metabólicos.
- ***Temperatura testicular elevada***. Un estilo de vida sedentario puede alterar la capacidad de mantener la temperatura baja de los testículos en las bolsas. La temperatura escrotal más alta que el promedio se ha vinculado con una deficiencia en la espermatogénesis.
- ***Hormonas esteroides y fármacos relacionados***. La exposición a estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol) y a otros esteroides sexuales puede ejercer un retrocontrol negativo sobre la secreción de FSH, con la consiguiente reducción de la espermatogénesis. La exposición prenatal a los estrógenos podría inhibir la secreción de las gonadotrofinas fetales y la proliferación de las células de Sertoli.
- ***Agentes tóxicos***. Los agentes mutágenos, los antimetabolitos y algunos pesticidas (p. ej., dibromocloropropano [DBCP]) pueden afectar drásticamente la espermatogénesis y la producción de espermatozoides normales. El DBPC es un nematocida que todavía se usa en algunos países en desarrollo. En los seres humanos se ha comprobado que la exposición causa una disminución importante del recuento de espermatozoides e infertilidad. Otros agentes que pueden afectar la fertilidad comprenden sustancias químicas en los plásticos (p. ej., ftalatos), pesticidas (p. ej., DDT), productos de la combustión (p. ej., dioxinas), bifenilos policlorados (PCB), etcétera. La mayoría de estos productos químicos tienen propiedades estrogénicas muy débiles y puede afectar la fertilidad. La toxicidad directa para los espermatogonios se vincula con cambios en la calidad de los espermatozoides.
- ***Radiación ionizante y agentes alquilantes***. Se ha comprobado que el gas mostaza nitrogenada y la procarbazina ejercen efectos tóxicos sobre los espermatogonios. La ***radiación electromagnética*** y las ***microondas*** también afectan la cantidad y la motilidad de los espermatozoides.

Las células en proliferación son particularmente sensibles a los agentes mutágenos y a la carencia de metabolitos esenciales. En consecuencia, las células de Sertoli (que no sufren divisiones), las células de Leydig y las células madre de reserva (que tienen una actividad mitótica baja) son mucho menos vulnerables que las células espermatogénicas en diferenciación, que se dividen activamente.

Ondas del epitelio seminífero

Como ya se señaló, el ciclo del epitelio seminífero describe los cambios que ocurren con el tiempo en cualquier sitio dado del túbulo. Además, la ***onda del epitelio seminífero*** describe la distribución de los patrones de asociación celular (estadios) en toda la longitud del túbulo. En los roedores y otros mamíferos estudiados, entre ellos primates subhumanos, cada estadio ocupa una longitud significativa del túbulo seminífero y los estadios parecen ocurrir secuencialmente a todo lo largo del túbulo. En la rata hay alrededor de 12 ondas en cada túbulo. Un corte transversal del túbulo seminífero suele poner de manifiesto un solo patrón de asociaciones celulares. En el epitelio seminífero humano no hay ondas. Cada patrón de asociaciones celulares (estadio del ciclo) tiene una distribución en parcelas en el epitelio de los túbulos seminíferos humanos (*fig. 22.14*). Estas parcelas o territorios no se extienden alrededor de la circunferencia del túbulo seminífero y tampoco están en secuencia. Por consiguiente, en un corte transversal de un túbulo seminífero humano pueden

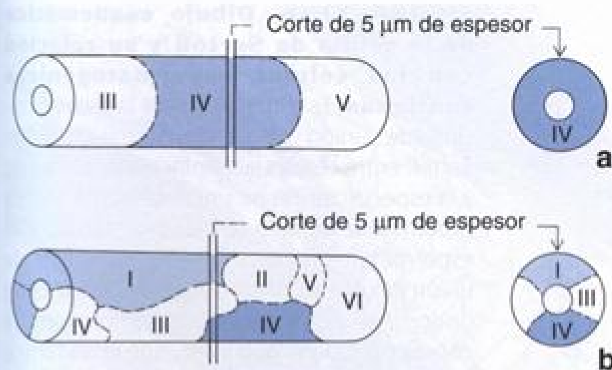


FIGURA 22.14. Diagrama de la organización del epitelio seminífero en los seres humanos y en otras especies. a. En las especies subhumanas una asociación celular particular ocupa un segmento del túbulo de longitud variable. Por lo tanto, en un corte transversal típico no se ve más que una sola asociación celular. **b.** En los seres humanos las asociaciones celulares aparecen como regiones de forma irregular a lo largo del túbulo. En consecuencia, un corte transversal permite ver dos asociaciones celulares o más. (Modificada de Dym M. En Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.)

verse hasta seis estadios diferentes del ciclo distribuidos en cuñas, como las porciones de una de torta, alrededor de la circunferencia del túbulo.

Células de Sertoli

Las células de Sertoli constituyen el verdadero epitelio del túbulo seminífero

Las células de Sertoli (***células sustentaculares***) son células epiteliales cilíndricas altas que no se dividen y están apoyadas sobre la lámina basal multiestratificada y gruesa del epitelio seminífero (*fig. 22.15*). Son las células de sostén de los espermatozoides en desarrollo que se adhieren a su superficie después de la meiosis. Las células de Sertoli contienen un REL extenso, un RER bien desarrollado y pilas o rimeros de laminillas anulares. Poseen muchas mitocondrias esferoidales y alargadas, un aparato de Golgi bien desarrollado y cantidades variables de microtúbulos, lisosomas, inclusiones lipídicas, vesículas, gránulos de glucógeno y filamentos. Una vaina de filamentos de 7 a 9 nm rodea el núcleo y lo separa de otros orgánulos citoplasmáticos.

El núcleo eucromático de la célula de Sertoli, una característica de esta célula muy activa, suele ser ovoide o triangular y puede tener una indentación profunda o más. Su forma y su ubicación varían. Puede ser aplanado y hallarse en la porción basal de la célula cerca de la membrana basal y paralelo a ella o puede ser triangular u ovoide y estar cerca o a cierta distancia de la base celular. En algunas especies el núcleo de la célula de Sertoli contiene una estructura tripartita singular que consiste en un nucléolo provisto de RNA flanqueado por un par de corpúsculos con DNA llamados ***cariosomas*** (*fig. 22.16*).

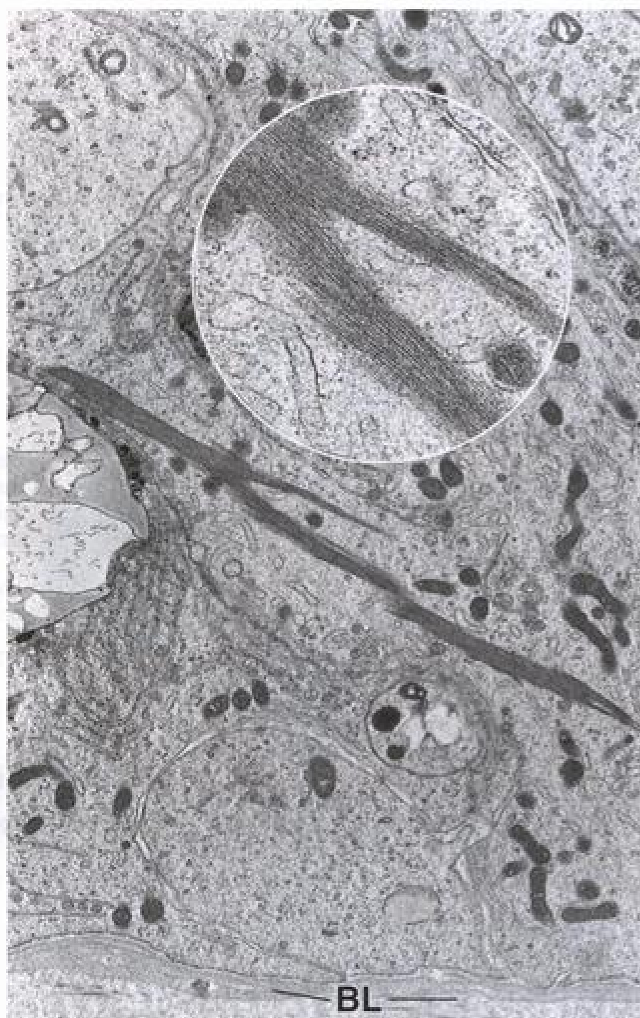


FIGURA 22.15. Microfotografía electrónica de una célula de Sertoli humana. Esta microfotografía electrónica muestra los cuerpos de inclusión cristaloides característicos (cristaloides de Charcot-Böttcher) en el citoplasma basal de la célula de Sertoli. Para facilitar la orientación se señala la lámina basal (*BL*). 9 000 ×. **Detalle.** Más aumento que permite ver los filamentos del cristaloide. 27 000 ×. (Gentileza de Don E. Cameron.)

En el citoplasma basal de las células de Sertoli humanas hay cuerpos de inclusión característicos (cristaloides de Charcott-Böttcher). Estos cristaloides fusiformes delgados miden de 10 a 25 µm de longitud por 1 µm de ancho y son visibles en los preparados histológicos de rutina. En la microscopia electrónica de transmisión se resuelven como haces de filamentos rectos densos, de 15 nm de diámetro, poco ordenados y paralelos o convergentes (véase fig. 22.15). Su composición química y su función se desconocen.

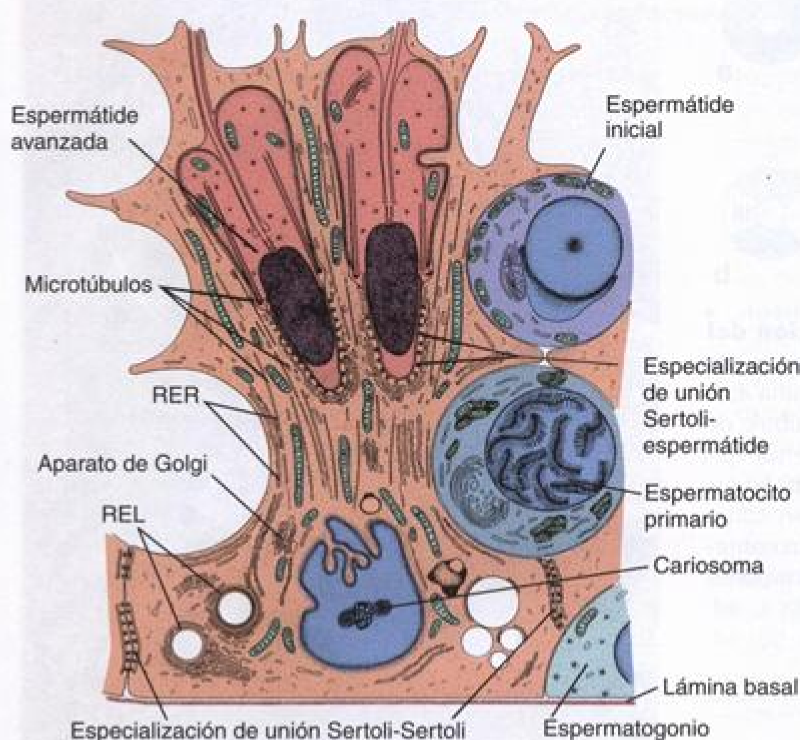


FIGURA 22.16. Dibujo esquemático de la célula de Sertoli y su relación con las células espermatogénicas contiguas. Este dibujo ilustra la especialización de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli entre células sustentaculares contiguas y la especialización de unión célula de Sertoli-espermátide entre la célula sustentacular y las espermátides avanzadas. El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli es un dispositivo de adhesión que comprende una zonula occludens que interviene en la formación de la barrera hematotesticular. La especialización de unión entre la célula de Sertoli y las espermátides avanzadas que se alojan en los recesos profundos de la superficie apical es sólo un dispositivo de adhesión. Las prolongaciones laterales de las células de Sertoli se extienden por la superficie de los espermatocitos y las espermátides. Obsérvense las características ultraestructurales de la célula de Sertoli, entre las que se destacan las colecciones ordenadas de microtúbulos y la forma típica del núcleo con su cariosoma. (Reproducida con autorización de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli consiste estructuralmente en una combinación singular de especializaciones de la membrana y del citoplasma

Las células de Sertoli están unidas entre sí por un complejo de unión poco habitual (*fig. 22.17*). Este complejo se caracteriza en parte por una unión muy hermética (zonula occludens) que comprende más de 50 líneas de fusión paralelas en las membranas celulares contiguas. Además, dos componentes citoplasmáticos son distintivos de este complejo de unión singular:

- Una *cisterna aplanada del REL* se halla en posición paralela a la membrana plasmática de cada región de la unión en cada célula.
- *Haces de filamentos de actina*, compactados de manera hexagonal, están interpuestos entre las cisternas del REL y las membranas plasmáticas.

En la célula de Sertoli también aparece un complejo de unión de aspecto similar en el sitio donde están adheridas las espermátides. Sin embargo, aquí no hay zonula occludens y la espermátide no tiene cisternas del REL aplanadas ni haces de filamentos de actina (véanse figs. 22.16 y 22.17). Otras especializaciones de unión de las células de Sertoli son las uniones de hendidura (nexos) que hay entre las mismas células de Sertoli, las uniones de tipo desmosómico que hay entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas iniciales y los hemidesmosomas en la interfaz célula de Sertoli-lámina basal.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli divide el epitelio seminífero en un compartimiento basal y un compartimiento adluminal

Las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli establecen dos compartimientos epiteliales: un ***compartimiento epitelial basal*** y un ***compartimiento adluminal***. Los espermatogonios y los espermatocitos primarios iniciales están restringidos en el compartimiento basal, o sea entre las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli y la lámina basal. Los espermatocitos más maduros y las espermátides están restringidos en el lado adluminal de las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli. Los primeros espermatocitos producidos por la división mitótica de los espermatogonios de tipo B deben atravesar el complejo de unión para desplazarse desde el compartimiento basal hacia el compartimiento adluminal. Este movimiento ocurre mediante la formación de un complejo de unión nuevo entre las prolongaciones de las células de Sertoli que se extienden debajo de los espermatocitos de producción reciente, seguida por la degradación de la unión que está por encima. Por ende, en la diferenciación de las células espermatogénicas, los procesos de la meiosis y la espermiogénesis ocurren en el compartimiento adluminal.

En ambos compartimientos las células espermatogénicas están rodeadas por las prolongaciones complejas

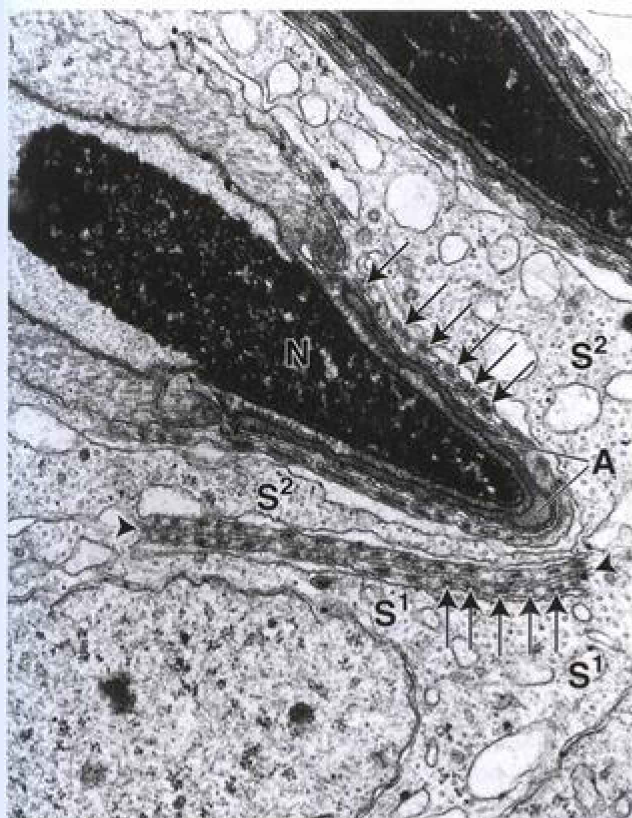


FIGURA 22.17. Microfotografía electrónica de las uniones de las células de Sertoli. Esta microfotografía electrónica muestra un complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli y, muy cerca, una especialización de unión célula de Sertoli-espermátide. La condensación y el modelado del núcleo (*N*) de la espermátide están en una fase muy avanzada. El acrosoma (*A*) de la espermátide aparece como una silueta con forma de V y en asociación estrecha con él se halla la especialización de unión con la célula de Sertoli, caracterizada por haces de microfilamentos que aparecen en corte transversal (*flechas*). La silueta del retículo endoplasmático asociada está exactamente al lado de los haces de microfilamentos. La unión célula de Sertoli-célula de Sertoli está por debajo y vincula una célula sustentacular (S^1) con otra contigua (S^2). Las *puntas de flecha* señalan los límites de la unión. Obsérvese que aquí la unión posee los mismos elementos –los haces de microfilamentos (*flechas*) y una silueta del retículo endoplasmático– que se ven en la especialización de unión célula de Sertoli-espermátide. Con este aumento no se puede ver la zonula occludens que forma parte del complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli. 30 000 ×.

de las células de Sertoli. A causa de la relación estrecha poco habitual entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas en diferenciación, se ha señalado que las células de Sertoli actúan como "nodrizas" o células de sostén, es decir que intervienen en el intercambio de sustratos y desechos metabólicos entre las células espermatogénicas en desarrollo y el sistema circulatorio.

Recuadro 22.3 Correlación clínica: antígenos específicos de espermatozoides y la respuesta inmunitaria

Hay dos hechos básicos bien establecidos acerca de la importancia inmunológica de la barrera hematotesticular:

- Los espermatozoides y las células espermatogénicas poseen moléculas que son exclusivas de estas células y son reconocidas como "extrañas" (no propias) por el sistema inmunitario.
- Los espermatozoides se producen recién en la pubertad, mucho después de que el individuo se ha tornado inmunocompetente, o sea capaz de reconocer moléculas extrañas y producir anticuerpos contra ellas.

Si las células espermatogénicas y los espermatozoides no permanecen aislados se producen anticuerpos específicos contra esas células. A veces se observa una respuesta inmunitaria de este tipo después de la vasectomía y en algunos casos de infertilidad. Con posterioridad a la vasectomía se producen anticuerpos antiespermatozoide específicos conforme las células del sistema inmunitario son expuestas a los espermatozoides que puedan filtrarse desde el conducto deferente seccionado. Por ende, los espermatozoides ya no están aislados del sistema inmunitario dentro del aparato genital. En algunos casos de infertilidad se han encontrado en el semen anticuerpos antiespermatozoide específicos. Estos anticuerpos causan la aglutinación de los espermatozoides, lo que impide su movimiento y su interacción con el óvulo.

Además, las células de Sertoli fagocitan y degradan los cuerpos residuales formados en la última etapa de la espermiogénesis. También fagocitan cualquier célula espermatogénica que no se diferencie por completo.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli forma la barrera hematotesticular

Además de la compartimentación física recién descrita, el complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli también crea una barrera de permeabilidad llamada ***barrera hematotesticular***. Esta barrera es indispensable para crear una compartimentación fisiológica dentro del epitelio seminífero en lo que se refiere a la composición de iones, aminoácidos, carbohidratos y proteínas. Por consiguiente, la composición del líquido en los túbulos seminíferos y las vías espermáticas difiere considerablemente de la composición del plasma sanguíneo y de la linfa testicular.

Las proteínas plasmáticas y los anticuerpos circulantes son excluidos de la luz de los túbulos seminíferos. Los productos de secreción exocrinos de las células de Sertoli, en particular la ***proteína fijadora de andrógenos*** (***ABP***) de 90 kDa, que tiene una alta afinidad de unión a la testosterona y la DHT, están muy concentrados en la luz de los túbulos seminíferos y mantienen una concentración elevada de testosterona, lo que provee un microambiente favorable para las células espermatogénicas en diferenciación.

Algo todavía más importante es que la barrera hematotesticular aísla las células germinales haploides (espermatocitos secundarios, espermátides y espermatozoides), que son genéticamente diferentes y por ende antigénicas, del sistema inmunitario del varón adulto. Los antígenos producidos por los espermatozoides o específicos de ellos no pueden alcanzar la circulación sistémica. A la inversa, las γ-globulinas y los anticuerpos antiespermatozoide específicos que tienen algunos sujetos no pueden alcanzar las células espermatogénicas en desarrollo dentro de los túbulos seminíferos.

Por lo tanto, la barrera hematotesticular cumple un papel fundamental en el aislamiento de las células espermatogénicas del sistema inmunitario.

Las células de Sertoli cumplen funciones secretoras exocrinas y endocrinas

Además de secretar líquido que facilita el paso de los espermatozoides en proceso de maduración a lo largo de los túbulos seminíferos hacia los conductos intratesticulares las células de Sertoli secretan ABP. La ABP concentra la testosterona en el compartimiento adluminal del túbulo seminífero, donde las concentraciones elevadas de este andrógeno son indispensables para la maduración normal de los espermatozoides en desarrollo.

Las células de Sertoli también secretan varias sustancias endocrinas como la ***inhibina***, una hormona glucoproteica de 32 kDa que participa en el circuito de retrocontrol que inhibe la liberación de FSH desde el lóbulo anterior de la hipófisis. Las misma células de Sertoli son estimuladas tanto por la FSH como por la testosterona. Además, las células de Sertoli también sintetizan ***activador del plasminógeno*** (que convierte el plasminógeno en la enzima proteolítica activa plasmina) y ***transferrina*** (una proteína transportadora de hierro). Se cree que los receptores de FSH se hallan sólo en las células de Sertoli y son indispensables para la secreción de ABP, inhibina y activador del plasminógeno (*fig. 22.18*).

CONDUCTOS INTRATESTICULARES

Al final de cada túbulo seminífero hay una transición brusca hacia los ***túbulos rectos***. Este segmento terminal corto del túbulo seminífero sólo está tapizado por células de Sertoli (lámina 83, fig. 3, p. 819). Cerca de su terminación los túbulos rectos se estrechan y su revestimiento epitelial cambia a simple cúbico.

Los túbulos rectos desembocan en la ***red de Haller*** o ***rete testis***, una serie compleja de conductos anastomosados dentro del tejido conjuntivo muy vascularizado del mediastino testicular (*fig. 22.19*). Los conductos de la rete testis están revestidos por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo. Sus células poseen un solo cilio apical y relativamente pocas microvellosidades apicales cortas.

VÍAS ESPERMÁTICAS

La vía espermática deriva del conducto mesonéfrico (de Wolff) y de los túbulos excretores mesonéfricos

El desarrollo inicial de las células de Leydig y el comienzo de la secreción de testosterona estimulan al conducto mesonéfrico (de Wolff) para que se diferencie en la vía espermática del testículo en desarrollo (*fig. 22.20*). La porción del conducto mesonéfrico contigua al esbozo testicular adquiere un trayecto contorneado y se diferencia en el ***conducto del epidídimo***. Además, cierta cantidad (más o menos 20) de los túbulos excretores mesonéfricos restantes en esta región entran en contacto con los cordones testiculares en desarrollo y por último, se convierten en los ***conductillos eferentes*** (*fig. 22.21* y lámina 84, fig. 1, p. 821), que conectan la rete testis en formación con el conducto del epidídimo. La porción distal del conducto mesonéfrico adquiere una gruesa cubierta de músculo liso y se convierte en el ***conducto deferente***. El extremo del conducto mesonéfrico distal da origen al ***conducto eyaculador*** y a la ***vesícula seminal***.

Los conductillos eferentes están revestidos por un epitelio seudoestratificado cilíndrico

En el hombre unos 20 ***conductillos eferentes*** conectan los conductos de la ***rete testis*** en el borde superior del mediatino testicular con la porción proximal del ***conducto del epidídimo***. Conforme los ***conductillos eferentes*** abandonan el testículo sufren un enrollamiento pronunciado y forman 6 a 10 masas cónicas, los ***conos eferentes***, cuyas bases forman parte de la cabeza del epidídimo. Los conos eferentes o conos del epidídimo, cada uno de alrededor de 10 mm de largo, contienen conductos muy contorneados que miden de 15 a 20 cm de longitud. En la base de los conos los conductillos eferentes desembocan en un conducto único, el conducto del epidídimo (véase fig. 22.4).

Los conductillos eferentes están tapizados por un epitelio seudoestratificado cilíndrico en el que hay cúmulos de células altas y bajas, lo que le imparte a la superficie luminal el aspecto de dientes de sierra (*fig.*

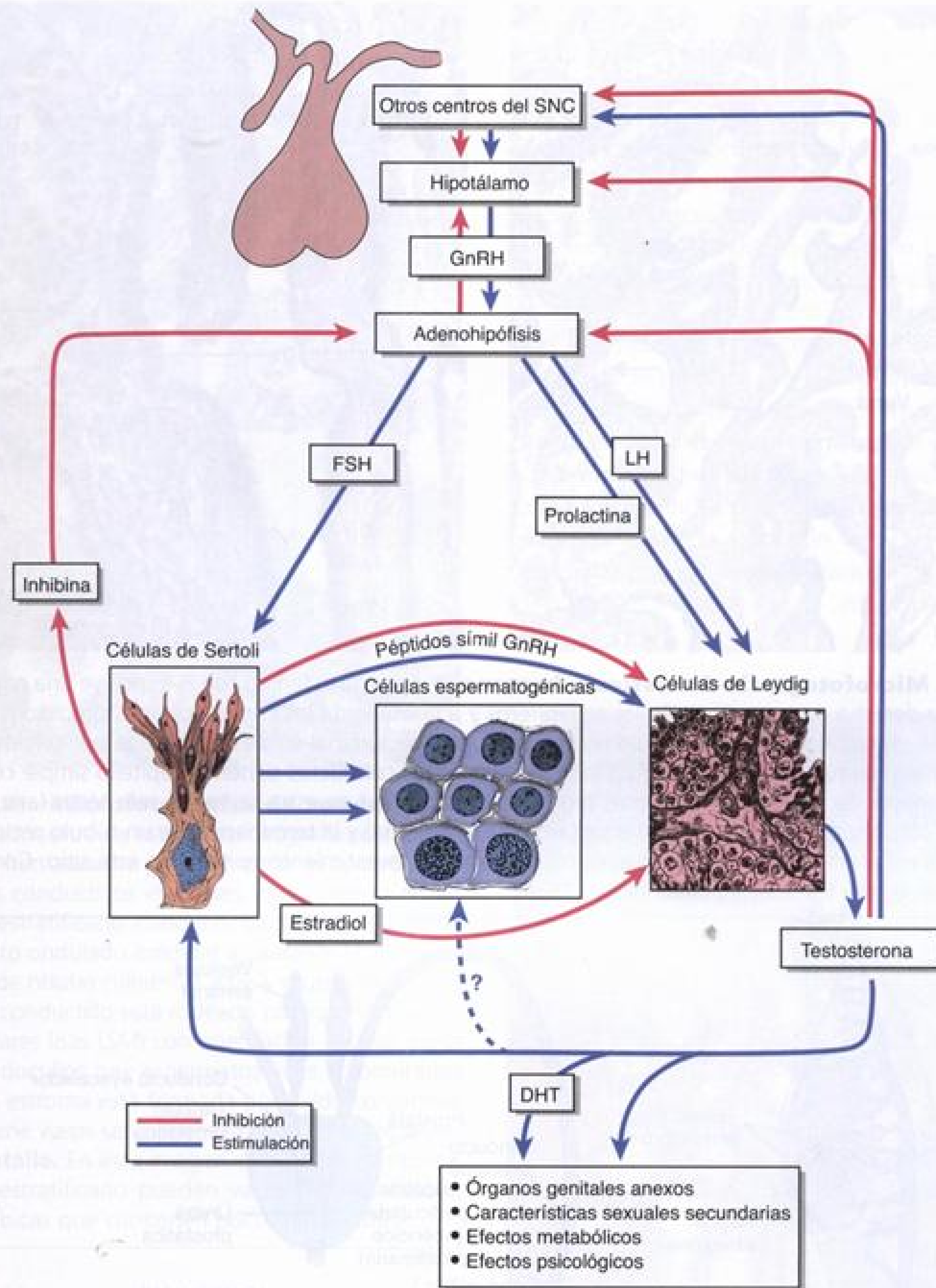


FIGURA 22.18. Diagrama que ilustra la regulación hormonal de la función reproductora masculina. Las *flechas azules* indican acción estimulante sobre el sistema; las *flechas rojas* indican retrocontrol inhibidor. Véase el texto para una explicación.

22.21). Dispersas entre las células cilíndricas hay algunas células basales que actúan como células madre epiteliales. Las células cilíndricas altas son ciliadas. Las células bajas no ciliadas poseen muchas microvellosidades e invaginaciones canaliculares de la superficie apical así como una gran cantidad de vesículas pinocíticas, cuerpos densos limitados por membrana, lisosomas y otras estructuras citoplasmáticas asociadas con la actividad endocítica. *La mayor parte del líquido secretado en los túbulos seminíferos se reabsorbe en los conductillos eferentes.*

El primer sitio de la vía espermática en el que aparece una capa de músculo liso es el inicio de los conductillos eferentes. Las células musculares lisas forman una capa de varias células de espesor en la que las células se disponen en la forma de una lámina circular en la pared del conductillo. Entremezcladas con las células musculares hay fibras elásticas. El transporte de los

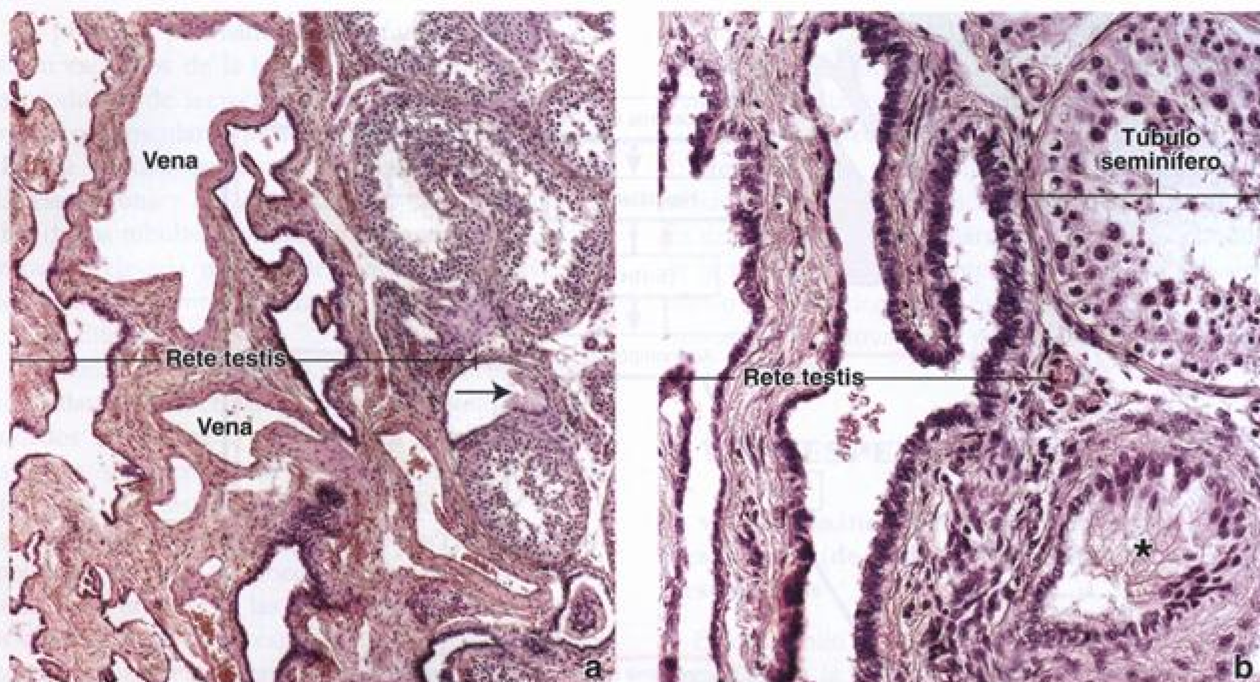


FIGURA 22.19. Microfotografía de testículo humano. a. Este corte teñido con H-E incluye una parte del mediastino testicular. A la derecha aparecen los túbulos seminíferos y a la izquierda los conductos anastomosados de la rete testis. La *flecha* señala la terminación de un túbulo recto cuya superficie luminal sólo está tapizada por células de Sertoli. En este sitio el contenido del túbulo se introduce en la rete testis, cuyos conductos tienen un epitelio simple cúbico. 70 ×. **b.** En este aumento mayor de un corte apenas más profundo de la misma muestra se ven la rete testis (a la izquierda), un túbulo seminífero seccionado en sentido transversal (arriba, a la derecha) y la terminación de un túbulo recto (*asterisco*) en su desembocadura en la rete testis. Obsérvese el cambio brusco del revestimiento epitelial en este sitio. Como ya se mencionó, el epitelio de la rete testis es simple cúbico. 275 ×.

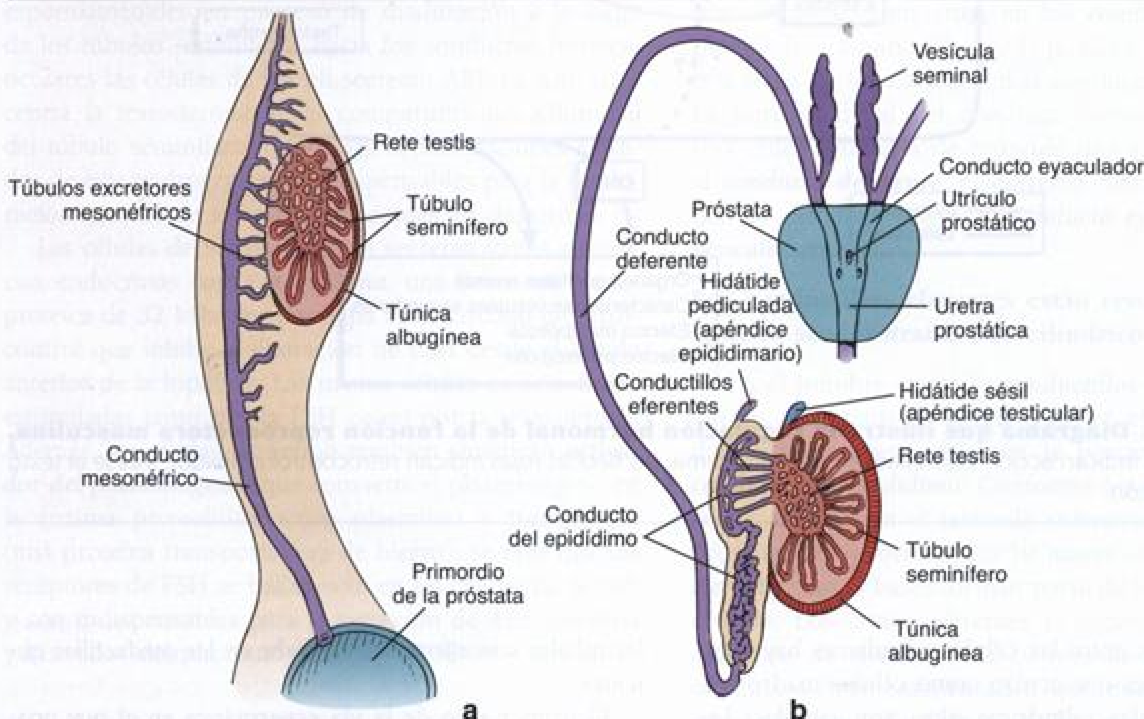


FIGURA 22.20. Diagrama esquemático del desarrollo de los conductos intratesticulares y de la vía espermática. a. Este diagrama muestra el testículo en la séptima semana del desarrollo antes de su descenso hacia el saco escrotal. Obsérvese que el conducto mesonéfrico y sus túbulos dan origen a la vía espermática. **b.** Corte sagital de un testículo totalmente desarrollado en su ubicación dentro del escroto. Obsérvese que la vesícula seminal, el conducto eyaculador, el conducto deferente, el epidídimo y los conductillos eferentes derivan del conducto mesonéfrico y de los túbulos excretores mesonéfricos. Los túbulos seminíferos, los túbulos rectos y la rete testis tienen su origen en la gónada indiferente. La próstata se desarrolla a partir del primordio prostático que se origina en la uretra pélvica.



FIGURA 22.21. Microfotografía de conductillos eferentes. La muestra de esta microfotografía se tiñó con ácido pícrico y hematoxilina para ver mejor el componente epitelial de los conductillos eferentes, que consiste en un epitelio seudoestratificado cilíndrico. La superficie luminal tiene un aspecto ondulado irregular a causa de la alternancia de grupos de células cilíndricas altas y grupos de células cúbicas. Cada conductillo está rodeado por varias capas de células musculares lisas (*SM*) con orientación circular. En la luz de los conductillos hay espermatozoides aglomerados (*asteriscos*). La estroma está formada por tejido conjuntivo (*CT*) que contiene vasos sanguíneos (*BV*) de tamaños diversos. 120 ×. **Detalle.** En esta imagen con más aumento del epitelio seudoestratificado pueden verse bien las células cilíndricas y cúbicas que contienen pocos cilios. 500 ×.

espermatozoides en los conductillos eferentes se produce principalmente por la acción ciliar y la contracción de esta capa fibromuscular.

Epidídimo

El epidídimo es un órgano que contiene los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo

El ***epidídimo*** es una estructura con forma de semiluna que está apoyada sobre las superficies superior y posterior del testículo. Mide más o menos 7,5 cm de longitud y está compuesto por los ***conductillos eferentes*** y el ***conducto del epidídimo***, junto con los vasos sanguíneos, el músculo liso y las cubiertas de tejido conjuntivo asociados (*fig.* 22.22 y lámina 84, fig. 1, p. 821). El conducto del epidídimo es un tubo muy enrollado que mide de 4 a 6 m de longitud. En el epidídimo se describen una ***cabeza***, un ***cuerpo*** y una ***cola*** (véase fig. 22.4). Los conductillos eferentes ocupan la cabeza y el conducto del epidídimo ocupa el cuerpo y la cola. Los espermatozoides nuevos, que entran en el epidídimo provenientes del testículo, maduran durante su paso a lo largo del conducto del epidídimo, donde adquieren movilidad y la capacidad de fecundar un oocito. Durante este proceso de maduración dependiente de los andrógenos la cabeza del espermatozoide se modifica por la adición de glucoconjugados del líquido epididimario que contienen el ***factor discapacitante asociado con la superficie***. Este proceso, denominado ***discapacitación***, inhibe de manera reversible la capacidad fecundante del espermatozoide. Más tarde el factor discapacitante asociado con la superficie se libera durante el proceso de ***capacitación*** que ocurre en el aparato genital femenino justo antes de la fecundación.



FIGURA 22.22. Microfotografía de epidídimo humano. Esta microfotografía de un corte teñido con H-E muestra el muy tortuoso conducto del epidídimo. Un reflejo de su índole contorneada es la variedad de formas que adquieren los cortes del conducto. En el tejido conjuntivo hay muchos vasos sanguíneos (*BV*). Los vasos tienden a seguir el trayecto del conducto; en consecuencia, también exhiben formas diversas en los cortes. El corte del conducto incluido dentro del *rectángulo* se muestra con más aumento en la figura 22.23. 30 ×.

Después de madurar en el epidídimo los espermatozoides pueden transportar su contenido haploide de DNA hasta el óvulo y luego de la capacitación pueden unirse a receptores de espermatozoides situados en la membrana pelúcida del óvulo. Esta unión desencadena la reacción acrosómica en la cual el espermatozoide utiliza las enzimas de su acrosoma para perforar la cubierta externa del oocito.

Las células principales en el epitelio seudoestratificado del epidídimo se caracterizan por tener estereocilios

Como la mayor parte de la vía espermática, el conducto del epidídimo también está revestido por un epitelio seudoestratificado cilíndrico. Este epitelio contiene ***células principales*** (altas) y ***células basales*** (bajas) (*fig. 22.23*). La altura de las células principales varía entre unos 80 μm en la cabeza del epidídimo y unos 40 μm en la cola. Desde la superficie apical de estas células se extienden hacia la luz muchas microvellosidades modificadas largas e irregulares que reciben el nombre de ***estereocilios*** (lámina 84, fig. 2, p. 821). La altura de los estereocilios varía desde 25 μm en la cabeza hasta unos 10 μm en la cola. Las células basales, que son pequeñas y redondeadas, están apoyadas sobre la lámina basal y son las células madre del epitelio del conducto. Además, en los cortes histológicos son frecuentes los linfocitos intraepiteliales que reciben el nombre de ***células del halo***. En condiciones normales el epitelio del epidídimo es el segmento más proximal de la vía espermática en el que hay linfocitos.

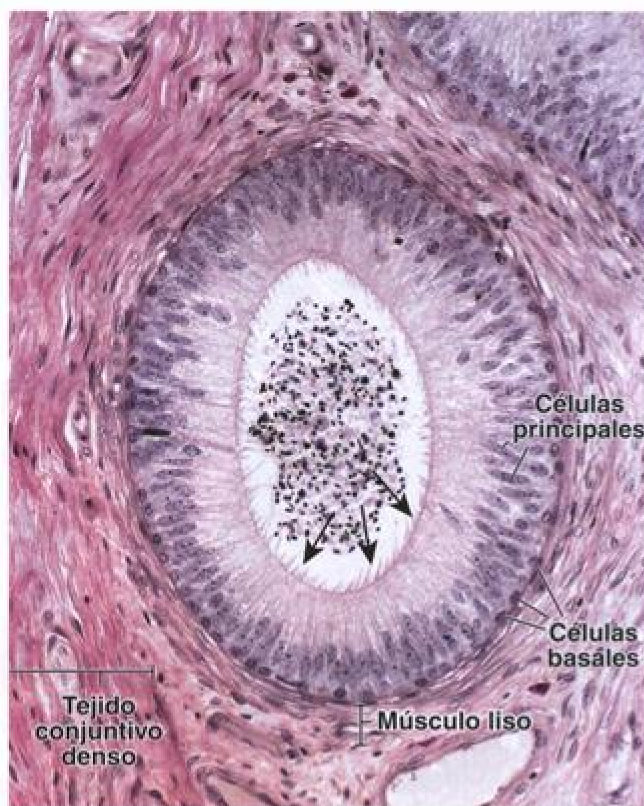


FIGURA 22.23. Microfotografía del conducto del epidídimo humano. Este aumento mayor de la región contenida dentro del *rectángulo* de la figura 22.22 permite ver los dos tipos celulares del epitelio epididimario: las células principales y las células basales. Desde la superficie apical de las células principales se extienden estereocilios (*flechas*). Los núcleos de las células basales son más bien esféricos y están situados cerca de la membrana basal, mientras que los núcleos de las células cilíndricas son alargados y se adecuan a la forma celular cilíndrica. Alrededor del epitelio del conducto hay una capa de células musculares lisas de disposición circular. La luz del conducto contiene espermatozoides en abundancia. 250 ×.

Las células epididimarias desempeñan una función tanto absortiva como secretora

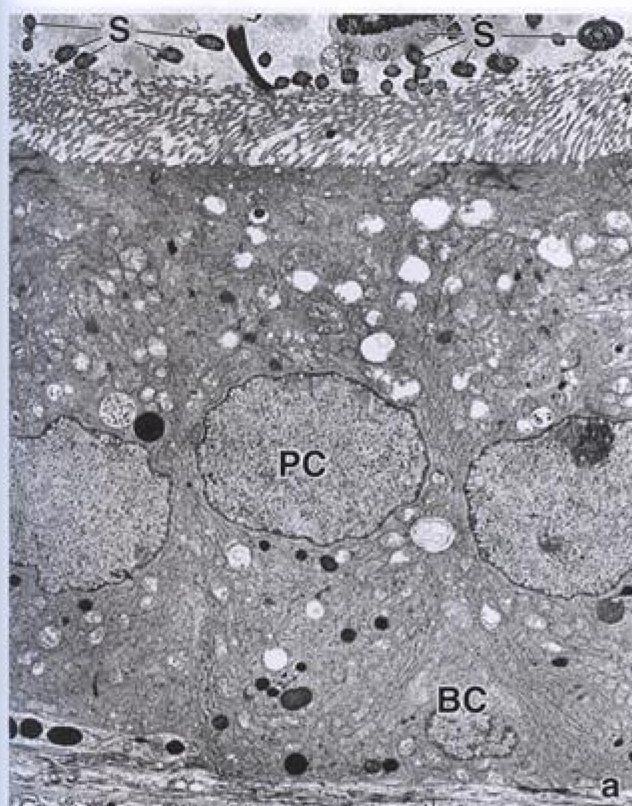
La mayor parte del líquido que no es absorbido por los conductillos eferentes se reabsorbe en la porción proximal del epidídimo. Las células epiteliales también fagocitan cualquier cuerpo residual que no haya sido eliminado por las células de Sertoli así como los espermatozoides que se degeneran en el conducto. El citoplasma apical de las células principales posee muchas invaginaciones a la altura de la base de los estereocilios, junto con vesículas cubiertas, cuerpos multivesiculares y lisosomas (*fig. 22.24*).

Las células principales secretan glicerofosfocolina, ácido siálico y glucoproteínas que, además del glucocáliz y los esteroides, contribuyen a la maduración de los espermatozoides. Poseen abundantes cisternas del RER alrededor del núcleo de ubicación basal y un aparato de Golgi supranuclear de un tamaño digno de destacar. En el citoplasma apical también hay siluetas de REL y RER.

La cubierta de músculo liso del conducto del epidídimo aumenta gradualmente de espesor para adquirir tres capas en la cola

En la cabeza del epidídimo y en la mayor parte del cuerpo la cubierta muscular lisa consiste en una capa delgada de músculo liso circular que se parece a la de los conductillos eferentes. En la cola se añaden una capa longitudinal interna y otra externa. Luego estas tres capas se continúan con las tres capas musculares lisas del conducto deferente, que es el segmento que sigue en la vía espermática (lámina 85, fig. 1, p. 823).

Estas diferencias morfológicas corren parejas con diferencias en la función del músculo liso. En la cabeza y en el cuerpo del epidídimo las contracciones peristálticas rítmicas espontáneas sirven para mover los espermatozoides a lo largo del conducto. En la cola, que funciona como el reservorio principal de espermatozoides maduros, ocurren pocas contracciones peristálticas. Los espermatozoides maduros son impulsados hacia el



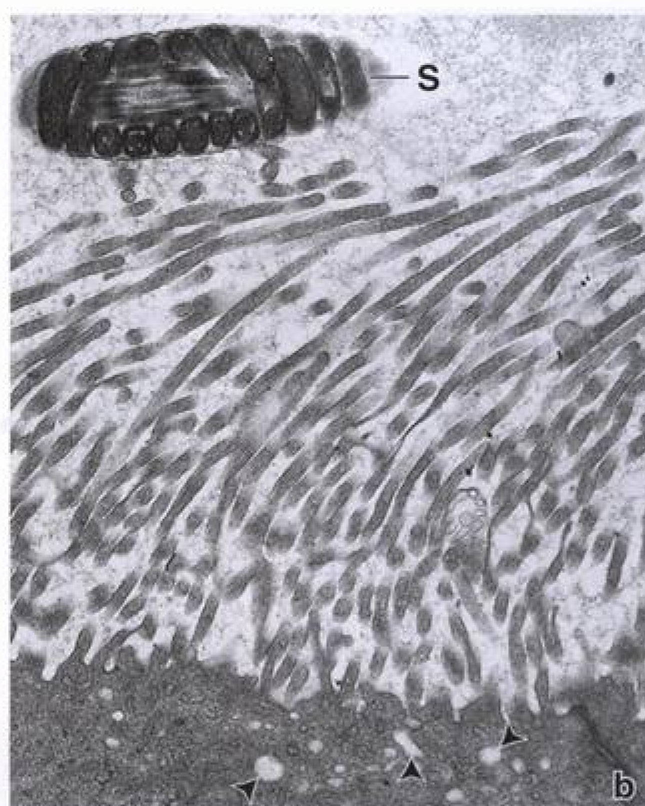


FIGURA 22.24. Microfotografía electrónica del epidídimo. a. Microfotografía electrónica del epitelio del conducto del epidídimo donde se ven las células principales (*PC*) que llegan hasta la luz y las células basales (*BC*) limitadas a la porción basal del epitelio. En la luz aparecen siluetas de espermatozoides (*S*). El citoplasma apical de las células principales emite una gran cantidad de microvellosidades largas e irregulares llamadas estereocilios o estereovellosidades. 3 000 ×. **b.** Superficie apical de la célula epitelial con sus microvellosidades largas y abundantes (estereocilios). En la luz se destaca la pieza intermedia de un espermatozoide (*S*). Las siluetas circulares claras pequeñas (*puntas de flecha*) corresponden a vesículas endocíticas. 13 000 ×.

conducto deferente por las contracciones intensas de las tres capas musculares lisas luego de la estimulación nerviosa adecuada que se asocia con la eyaculación.

Conducto deferente

El conducto deferente es el segmento más largo de la vía espermática

El ***conducto deferente*** es una continuación directa de la cola del epidídimo (véase fig. 22.1). Asciende a lo largo del borde posterior del testículo, cerca de los vasos y los nervios testiculares. Luego se introduce en el abdomen como un componente del cordón espermático al atravesar el conducto inguinal. El cordón espermático contiene todas las estructuras que se dirigen hacia el testículo o provienen de él. Además del conducto deferente, el cordón espermático contiene la arteria testicular, arterias pequeñas para el conducto deferente y el músculo cremáster, el plexo pampiniforme, vasos linfáticos, fibras nerviosas simpáticas y la rama genital del nervio genitofemoral. Todas estas estructuras están rodeadas por fascias derivadas de la pared abdominal anterior. Después de abandonar el cordón espermático el conducto deferente desciende en la pelvis hasta la altura de la vejiga, donde su extremo distal se dilata para formar la ***ampolla***. Esta ampolla recibe el ***conducto de la vesícula seminal*** y continúa hasta la uretra a través de la próstata con el nombre de ***conducto eyaculador***.

El conducto deferente está revestido por un epitelio seudoestratificado cilíndrico que se parece mucho al del epidídimo (lámina 85, fig. 2, p. 823). Las células cilíndricas altas también poseen microvellosidades largas que se extienden dentro de la luz. Las células basales redondeadas se apoyan sobre la lámina basal pero a diferencia de lo que ocurre en el epidídimo, la luz del conducto no es lisa y regular. En los cortes histológicos (*fig. 22.25*) la mucosa parece tener pliegues longitudinales profundos en la mayor parte de su longitud, lo que probablemente se deba a la contracción de la gruesa cubierta muscular del conducto (1 a 1,5 mm) durante la fijación.

La mucosa de la ***ampolla*** tiene pliegues ramificados más altos que con frecuencia exhiben divertículos glan-

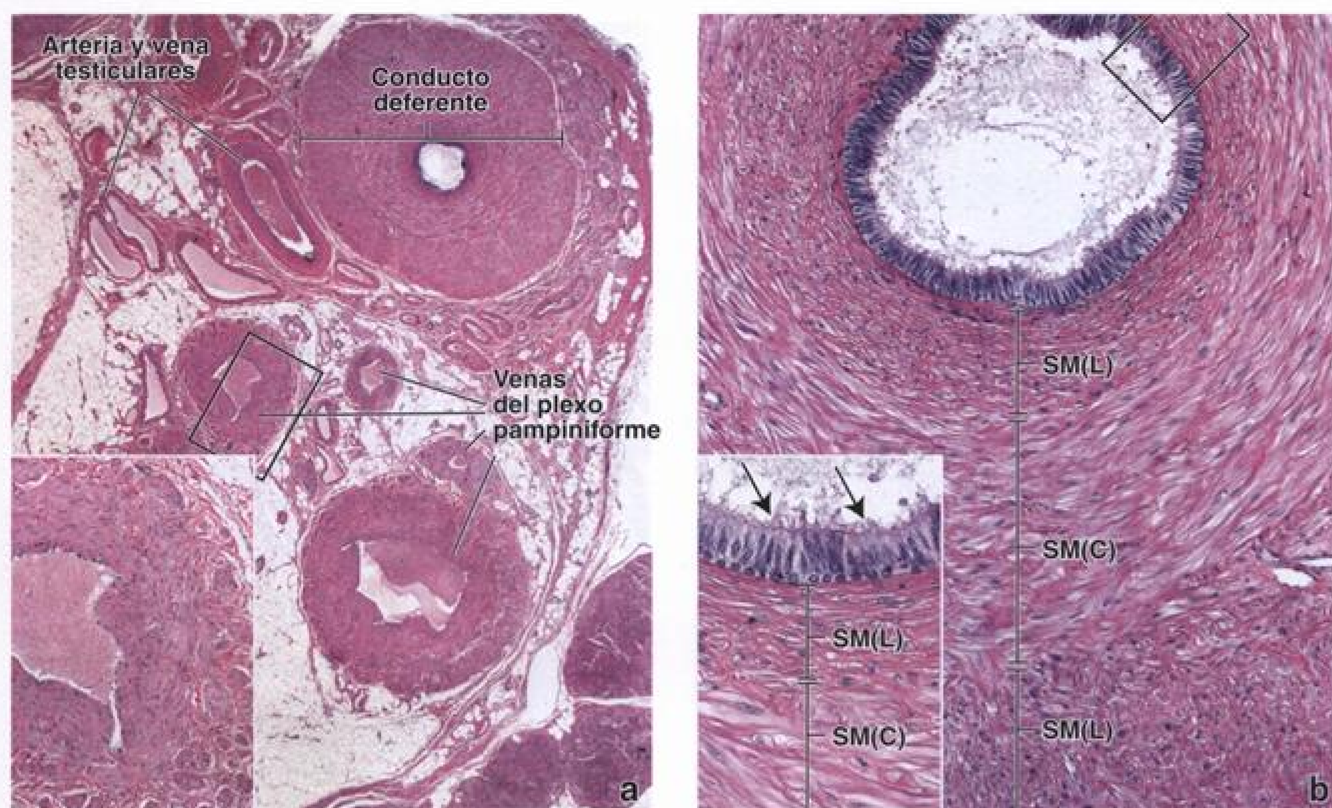


FIGURA 22.25. Microfotografía del cordón espermático humano. a. Esta microfotografía con poco aumento muestra un corte transversal del cordón espermático que contiene varias estructuras; entre ellas que se señalan el conducto deferente, la arteria y la vena testiculares que lo acompañan y las venas del plexo pampiniforme. 15 ×. **Detalle.** Más aumento de una de las venas del plexo pampiniforme. Obsérvense los haces de células musculares lisas longitudinales (en corte transversal) en la túnica adventicia y la túnica muscular. 55 ×. **b.** En este corte transversal del conducto deferente se ve su pared muscular gruesa organizada en tres capas bien definidas: una longitudinal interna (*SM[L]*), una circular media (*SM[C]*) y una longitudinal externa (*SM[L]*). 100 ×. **Detalle.** Este aumento mayor permite ver mejor el epitelio seudoestratificado que tapiza la superficie luminal del conducto deferente. Las células principales altas poseen microvellosidades largas e irregulares (estereocilios) (*flechas*). Las células basales están situadas cerca de la membrana basal y contienen núcleos esferoidales. 215 ×.

dulares. La cubierta muscular que rodea la ampolla es más delgada que la del resto del conducto deferente y las capas longitudinales desaparecen cerca del origen del conducto eyaculador. El epitelio de la ampolla y del conducto eyaculador parece tener una función secretora. Las células contienen gran cantidad de gránulos de pigmento amarillo. La pared del conducto eyaculador carece de una capa muscular propia; el tejido fibromuscular de la próstata actúa como sustituto.

GLÁNDULAS SEXUALES ANEXAS

Las dos vesículas seminales secretan un líquido con fructosa abundante

Las *vesículas seminales* son dos glándulas tubulares alargadas y muy tortuosas que están situadas contra la pared posterior de la vejiga, paralelas a las ampollas de los conductos deferentes. Un conducto excretor corto que parte de cada vesícula seminal se combina con la ampolla del conducto deferente para formar el ***conducto eyaculador***. Las vesículas seminales se originan como evaginaciones de los conductos mesonéfricos (de Wolff) en la región de la ampolla futura. La pared de las vesículas seminales contiene una mucosa, una capa de músculo liso delgada y una cubierta fibrosa (*fig. 22.26*). La mucosa posee muchos pliegues primarios, secundarios y terciarios que aumentan la extensión de la superficie secretora (lámina 87, p. 827). No obstante, todas las cavidades irregulares así formadas están en comunicación con la luz.

El epitelio seudoestratificado cilíndrico contiene células cilíndricas altas no ciliadas y células redondeadas bajas que están apoyadas sobre la lámina basal. Las células bajas parecen idénticas a las del resto de la vía espermática. Son las células madre de las que derivan las células cilíndricas. Las células cilíndricas exhiben la morfología de las células secretoras de proteínas, con

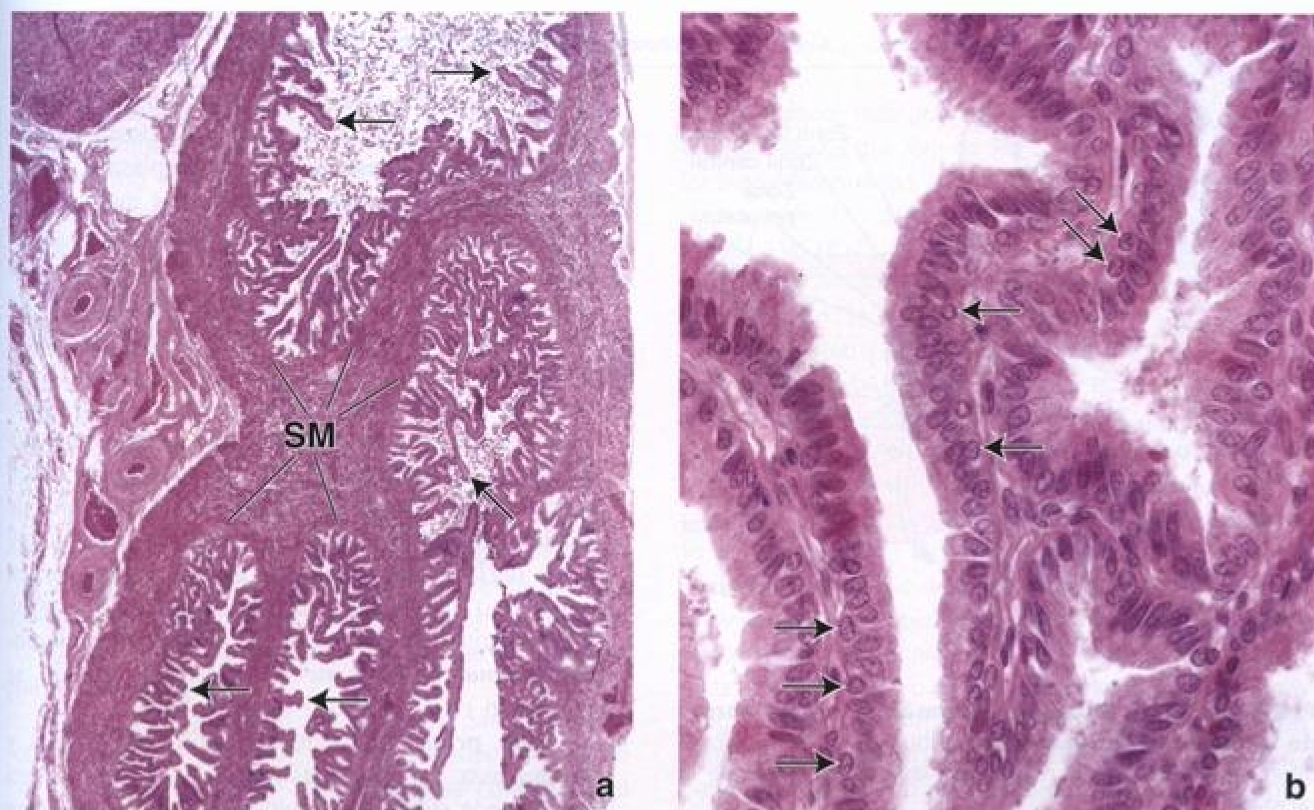


FIGURA 22.26. Microfotografía de vesícula seminal humana. a. En esta microfotografía con poco aumento aparece parte de un corte de vesícula seminal humana teñido con H-E. Esta glándula es una estructura tubular tortuosa que en el corte exhibe lo que parecen ser varias luces aisladas. En realidad la luz es una sola. La mucosa se caracteriza por tener muchos repliegues (*flechas*) y está apoyada sobre una cubierta de músculo liso (*SM*) gruesa organizada en dos capas: una circular interna y otra longitudinal externa. 20 ×. **b.** Este aumento mayor muestra los pliegues de la mucosa tapizados por un epitelio seudoestratificado. Las *flechas* señalan las células basales. 500 ×.

un RER bien desarrollado y vesículas de secreción grandes en el citoplasma apical.

La secreción de las vesículas seminales es un material viscoso de color blanco amarillento. Contiene fructosa, que es el sustrato metabólico principal para los espermatozoides, junto con otros sacáridos simples, aminoácidos, ácido ascórbico y prostaglandinas. Aunque las prostaglandinas se aislaron inicialmente en la próstata (de ahí su nombre), en las vesículas seminales se sintetizan en gran cantidad. La contracción de la cubierta muscular lisa de las vesículas seminales durante la eyaculación expulsa su secreción hacia los conductos eyaculadores y contribuye a evacuar los espermatozoides de la uretra. La función secretora y la morfología de las vesículas seminales están bajo el control de la testosterona.

Próstata

La próstata, la más grande de las glándulas sexuales anexas, está dividida en varias zonas morfológicas y funcionales

La *próstata*, la glándula anexa más grande del aparato genital masculino, tiene una forma y un tamaño comparables con los de una nuez y está ubicada en la pelvis, por debajo de la vejiga, donde rodea el segmento prostático de la uretra. Está compuesta por 30 a 50 glándulas tubuloalveolares dispuestas en tres capas concéntricas: una ***capa mucosa*** interna, una ***capa submucosa*** intermedia y una capa periférica que contiene las ***glándulas prostáticas principales*** (*fig.* 22.27). Las glándulas de la capa mucosa secretan su contenido directamente en la uretra; las glándulas de las otras dos capas poseen conductos que desembocan en los senos prostáticos ubicados a cada lado de la cresta uretral en la pared posterior de la uretra.

El parénquima de la próstata del adulto está dividido en cuatro zonas que son anatómica y clínicamente distintas:

- La ***zona periférica*** corresponde a las glándulas prostáticas principales y constituye el 70% del tejido glandular de la próstata. Esta zona es la más susceptible a la inflamación y también es el sitio de la mayoría de los carcinomas prostáticos. La zona periférica se puede palpar durante el tacto rectal.

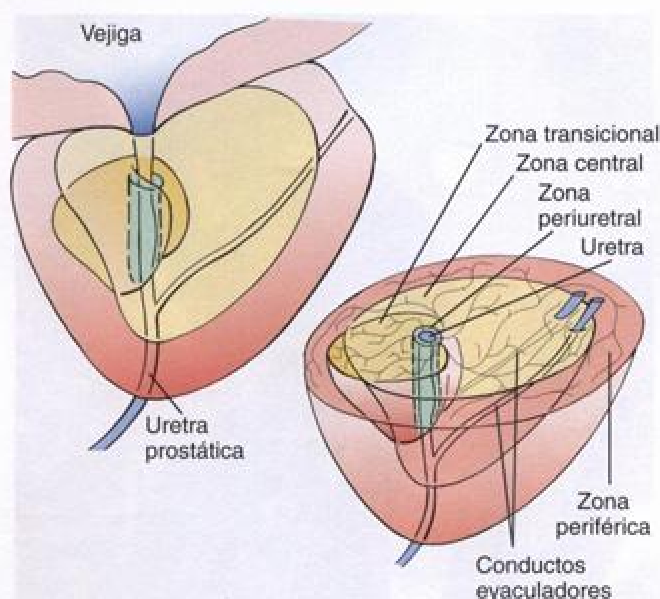


FIGURA 22.27. Dibujo esquemático de las zonas de la próstata humana. Este dibujo ilustra con colores diferentes la ubicación relativa de las cuatro zonas de la próstata.

- La *zona central* contiene alrededor del 25% del tejido glandular y es resistente tanto a los carcinomas como a la inflamación. En comparación con las otras zonas, las células de la zona central poseen características morfológicas distintivas (citoplasma apenas basófilo y más prominente y núcleos más grandes desplazados a diferentes alturas en las células contiguas). Varios hallazgos recientes indican que esta zona se origina embriológicamente en la inclusión de células del conducto mesonéfrico en la próstata en desarrollo.
- La *zona transicional* contiene las glándulas mucosas. En los hombres mayores las células parenquimatosas de esta zona con frecuencia sufren una proliferación extensa (hiperplasia) y forman masas nodulares de células epiteliales. Dado que esta zona está muy cerca de la uretra prostática, estos nódulos pueden comprimir la uretra y causar dificultad miccional. Este trastorno se conoce como ***hiperplasia prostática benigna*** (***HPB***) y sus características clínicas se comentan en el recuadro 22.4 (p. 810).
- La *zona periuretral* contiene glándulas mucosas y submucosas. En las etapas avanzadas de la HPB esta zona puede sufrir una proliferación patológica, pero sobre todo de los componentes de la estroma. Junto

Recuadro 22.4 Correlación clínica: hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata

La ***hipertrofia prostática benigna*** (***hiperplasia nodular, HPB***) ocurre casi con exclusividad en las zonas transicional y periuretral y conduce a una obstrucción parcial o total de la uretra (*fig. 22.28a*). Una teoría de amplia aceptación acerca de la patogenia de la HPB se relaciona con la acción de la DHT. La DHT se sintetiza en las células de la estroma por conversión a partir de testosterona circulante en presencia de 5α-reductasa. Una vez sintetizada la DHT actúa como agente autocrino sobre las células de la estroma y como sustancia paracrina sobre las células epiteliales glandulares, lo que las hace proliferar (*fig. 22.28b*). Se cree que al alcanzar los 80 años todos los hombres han desarrollado algún grado de HPB.

Las opciones disponibles para el tratamiento de la enfermedad son varias. Los ***tratamientos no invasivos*** incluyen fármacos (bloqueantes de los receptores α) para relajar el músculo liso prostático y disminuir la presión sobre la uretra comprimida. Varios ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de la 5α-reductasa disminuyen la concentración de DHT y así reducen el tamaño de la próstata y la obstrucción uretral. Las opciones de ***tratamiento con invasión mínima*** utilizan energía de radiofrecuencia, de microondas o láser para destruir el tejido prostático que causa la obstrucción uretral. Estos procedimientos comprenden la coagulación intersticial con láser (ILC), la hipertermia por microondas y la ablación transuretral con aguja (TUNA = *t*rans*u*rethral *n*eedle *a*blation). Por último, se utilizan varios ***procedimientos quirúrgicos*** para extraer regiones hipertrofiadas de la glándula prostática. Estos procedimientos comprenden la incisión prostática transuretral (TUIP = *t*rans*u*rethral *i*ncision of the *p*rostate), una extirpación transuretral más extensa de la próstata o prostatectomía transuretral (TURP = *t*rans*u*rethral *r*esection of the *p*rostate) y, desde hace poco, una modificación del procedimiento TURP que se basa en el empleo energía láser para vaporizar el tejido prostático y se conoce con el nombre de vaporización fotoselectiva de la próstata con sistema láser de luz verde (GreenLight[MR] PVP = *p*hotoselective *v*aporization of the *p*rostate).

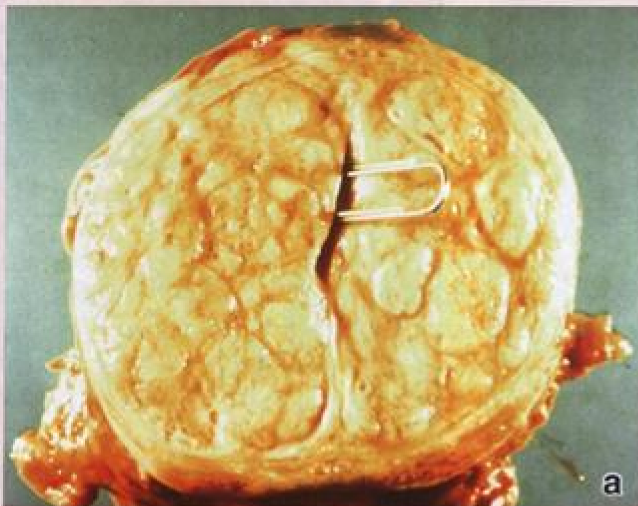
El ***cáncer de próstata***, uno de los cánceres más comunes en el varón, afecta aproximadamente a 1 de cada 20 sujetos. La incidencia del cáncer prostático aumenta con la edad y se calcula que entre los 70 y los 80 años el 70% de los hombres desarrollará esta enfermedad. Los tumores suelen desarrollarse en la zona periféri-

Correlación clínica: hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata

ca de la glándula. Antes la detección temprana era infrecuente porque la proliferación anormal del tumor no protruye dentro de la uretra y no produce síntomas que requieren atención inmediata. En consecuencia, el cáncer de próstata a menudo era inoperable para el momento en que se lo descubría. Sin embargo, a fines de la década de 1980 la introducción de la prueba de PSA (antígeno prostático específico) para la detección del cáncer prostático aumentó espectacularmente la posibilidad del diagnóstico temprano de esta enfermedad. La prueba del PSA ha revolucionado la detección temprana, el manejo clínico y el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata y este antígeno se considera uno de los mejores marcadores biomédicos disponibles en la actualidad en el campo de la oncología. Su uso en asociación con el tacto rectal anual en los programas de detección del cáncer prostático ha aumentado significativamente la detección temprana de la enfermedad.

El sistema de gradación más difundido para predecir el comportamiento del tumor y la tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata se conoce como ***puntaje de Gleason***. Se evalúa el tejido de dos biopsias de las regiones más grandes del cáncer prostático y se le asignan grados que van de 1 a 5. El grado 1 indica células bien diferenciadas, que constituyen la forma de cáncer menos agresiva y de crecimiento más lento. El grado 5 se otorga a las células poco diferenciadas que son características de los cánceres de crecimiento más rápido. Estos grados, cuando se suman, constituyen un puntaje de Gleason de entre 2 y 10. Cuanto más alto es el puntaje más grande es la posibilidad de que el cáncer prolifere y se disemine con rapidez.

El tratamiento del cáncer consiste en cirugía, radioterapia o ambas modalidades para los pacientes con la patología localizada. La terapia hormonal es el tratamiento de elección para el cáncer avanzado con metástasis. Dado que las células del cáncer prostático dependen de los andrógenos, el objetivo del tratamiento es privarlas de testosterona por medio de la orquiectomía (extirpación testicular) o por medio de la administración de estrógenos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) para suprimir la producción de testosterona. A pesar del tratamiento el pronóstico de los pacientes con metástasis no es bueno.



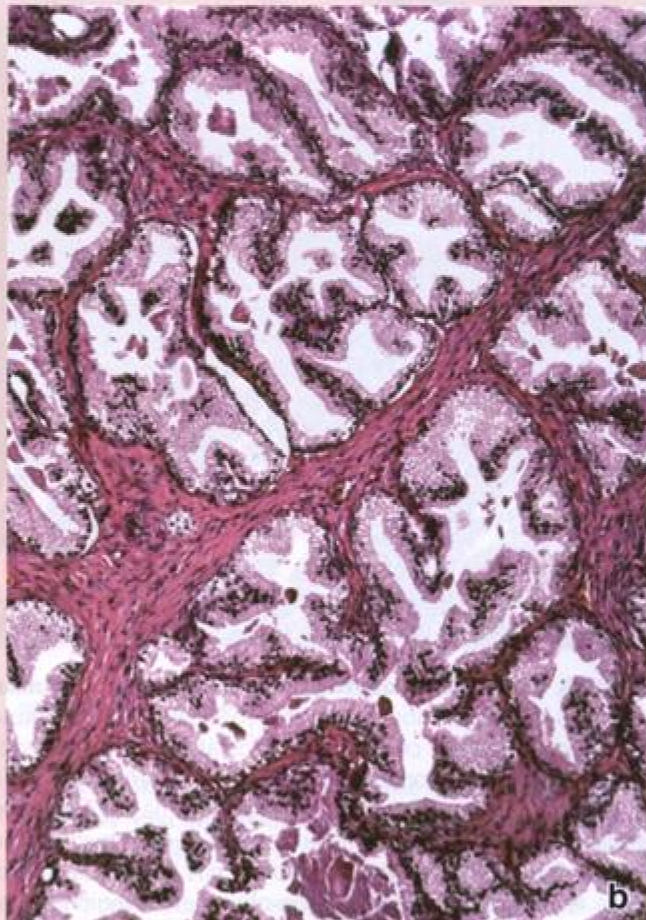


FIGURA 22.28. Hiperplasia prostática benigna (HPB). a. Esta fotografía muestra un corte horizontal a través de la próstata de un paciente con HPB. En la superficie del corte aparecen múltiples nódulos bien definidos que comprimen las uretra prostática (*señalada con un sujetapapeles*). **b.** Microfotografía de glándulas prostáticas que permite ver la hipertrofia del epitelio que tapiza su superficie luminal. Obsérvese que las células forman pliegues que protruyen en la luz de las glándulas. 200 ×. (Reproducida con autorización de Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; fig. 17-40.)

con los nódulos glandulares de la zona transicional, esta proliferación causa un aumento de la compresión uretral y una retención mayor de orina en la vejiga.

La próstata secreta fosfatasa ácida prostática (PAP), fibrinolisina, ácido cítrico y antígeno prostático específico (PSA)

En cada zona prostática el epitelio parenquimatoso en general es simple cilíndrico, pero puede haber parcelas de epitelio simple cúbico, simple plano o a veces seudoestratificado (*fig. 22.29*). El epitelio depende de la testosterona para una morfología y una función normales. Los alvéolos de las glándulas prostáticas, en especial las de los ancianos, con frecuencia contienen *concreciones prostáticas* (*cuerpos amiláceos*) de forma y tamaño variables y de hasta 2 mm de diámetro (véanse fig. 22.29 y lámina 86, fig. 2. p. 825). En los cortes aparecen como cuerpos formados por laminillas concéntricas y se cree que son el producto de la precipitación del material de secreción alrededor de fragmentos celulares. Pueden sufrir una calcificación parcial.

Las células epiteliales prostáticas producen enzimas, en particular ***PAP***, ***fibrinolisina*** y ***ácido cítrico***. También secretan una ***serino proteasa*** que en la práctica clínica se conoce como ***PSA*** (***antígeno prostático específico***). Esta enzima es secretada hacia los alvéolos y finalmente se incorpora al líquido seminal. La secreción alveo-

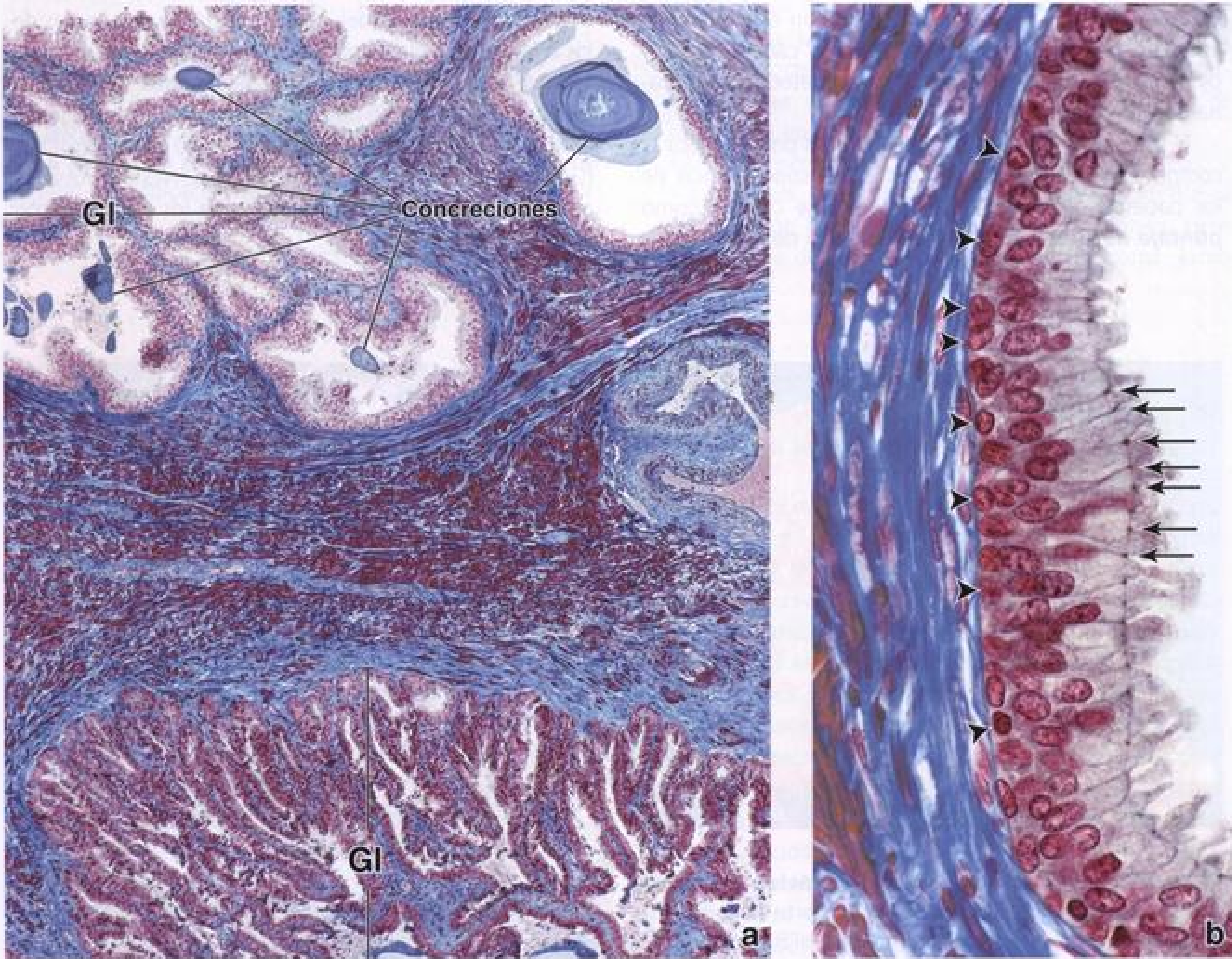


FIGURA 22.29. Microfotografía de próstata humana. a. En esta muestra teñida con el método de Mallory-azán se ven las glándulas tubuloalveolares (*Gl*) y el tejido fibromuscular que forma los tabiques entre el tejido glandular. Dentro de las luces aparecen concreciones prostáticas de tamaños diversos. La tinción utilizada para este corte permite distinguir con facilidad el componente de músculo liso (teñido de *rojo*) del componente de tejido conjuntivo denso (teñido de *azul*) de la estroma. 60 ×. **b.** En esta imagen con más aumento aparece una región en la que el epitelio glandular es seudoestratificado. Los núcleos redondeados contiguos al tejido conjuntivo (*puntas de flecha*) pertenecen a las células basales. Los núcleos que son más alargados y están más lejos de la base del epitelio pertenecen a las células secretoras. Obsérvense las barras terminales (*flechas*) que son obvias en la región apical de estas células. Los sitios teñidos de rojo dentro del tejido conjuntivo denso corresponden a células musculares lisas. 635 ×.

lar es expulsada hacia la uretra prostática durante la eyaculación por la contracción del tejido fibromuscular de la próstata. La fibrinolisina de la secreción sirve para licuefacer el semen.

Los sujetos normales tienen una concentración sérica baja de PSA. El PSA circulante es producido por el hígado y no por la próstata, que en los varones normales sólo libera PSA hacia la secreción prostática. Sin embargo, en presencia de un cáncer de próstata la concentración sérica de PSA aumenta. En este caso el PSA adicional es producido y liberado en la circulación por la próstata. Por consiguiente, la concentración elevada de PSA tiene una relación directa con la mayor actividad de las células del cáncer prostático. El aumento de las concentraciones sanguíneas elevadas de PAP y PSA sirve para detectar la enfermedad y seguir su evolución.

Glándulas bulbouretrales

Las glándulas bulbouretrales secretan líquido preseminal

Las dos ***glándulas bulbouretrales*** (***glándulas de Cowper***) son estructuras del tamaño de un guisante ubicadas en el diafragma urogenital (véase fig. 22.1). El conducto de cada glándula atraviesa la fascia inferior del diafragma urogenital y se une a la porción inicial de la uretra esponjosa. Estas glándulas son glándulas tubuloalveolares compuestas que desde el punto de vista estructural se parecen a glándulas secretoras de moco (*fig. 22.30*). El epitelio simple cilíndrico, cuya altura varía mucho de acuerdo con el estado funcional de la glándula, está bajo el control de la testosterona.

La secreción glandular clara, de tipo mucoso, contiene una gran cantidad de galactosa y galactosamina, ácido galacturónico, ácido siálico y metilpentosa. La estimulación sexual determina que se libere la secreción, que constituye la porción principal del líquido preseminal y es probable que sirva para lubricar la uretra esponjosa.

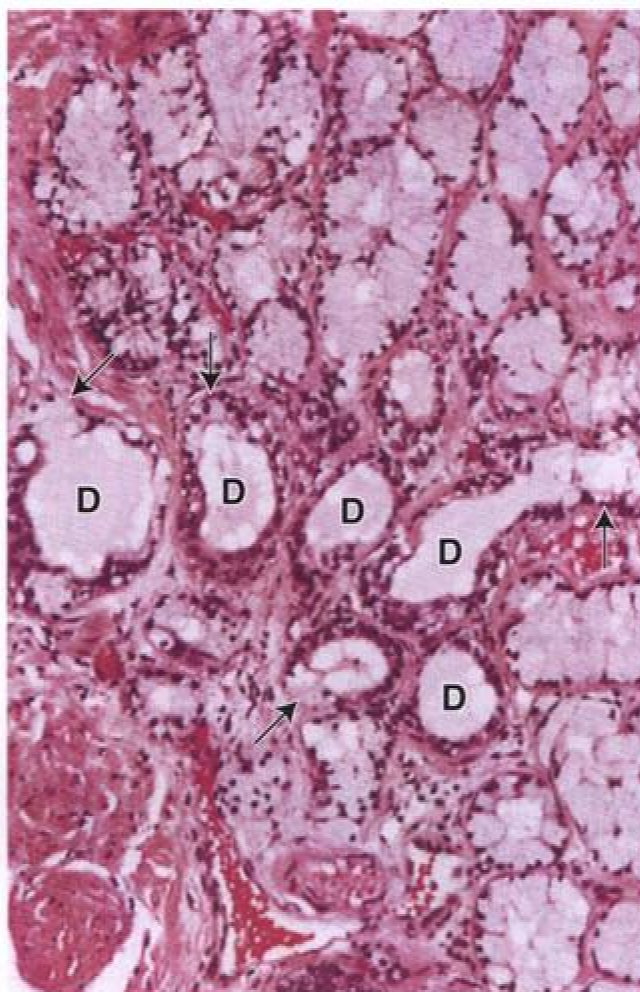


FIGURA 22.30. Microfotografía de glándula bulbouretral humana. Esta microfotografía es de un corte teñido con H-E de una glándula bulbouretral, que es tubuloalveolar compuesta. El epitelio está formado por células cilíndricas secretoras de moco. Los núcleos se hallan desplazados contra la base celular por el material de secreción acumulado dentro de las células. El aspecto del citoplasma es el típico de las células mucosecretantes. Obsérvense varios conductos (*D*) revestidos por un epitelio simple cilíndrico. Estos conductos se reunirán para formar un solo conducto excretor. En algunos sitios los conductos poseen células secretoras de moco (*flechas*). 40 ×.

SEMEN

El semen contiene líquido y espermatozoides del testículo y productos de secreción del epidídimo, del conducto deferente, de la próstata, de las vesículas seminales y de las glándulas bulbouretrales. Es alcalino y contribuiría a neutralizar el medio ácido de la uretra y la vagina. El semen también contiene prostaglandinas que ejercerían influencia sobre el tránsito de los espermatozoides en los aparatos genitales masculino y femenino y desempeñarían un papel en la implantación del producto de la fecundación.

El promedio del volumen de semen emitido en una eyaculación es de unos 3 mL y en condiciones normales cada mililitro de semen contiene hasta 100 millones de espermatozoides. Se calcula que en cualquier eyaculación el 20% de los espermatozoides son morfológicamente anormales y casi el 25% carece de movilidad.

PENE

La erección del pene comprende el llenado de los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso

El pene consiste principalmente en dos masas dorsales de tejido eréctil, los ***cuerpos cavernosos***, y una

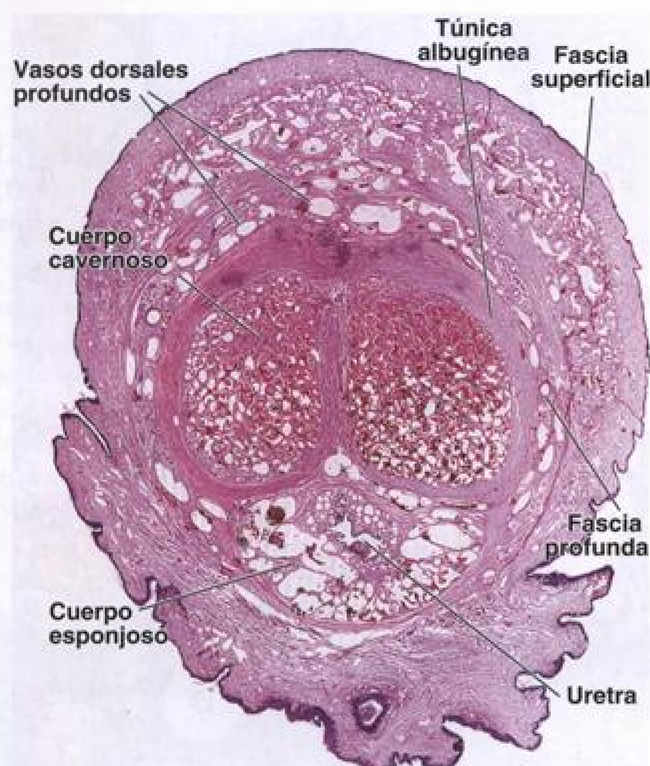
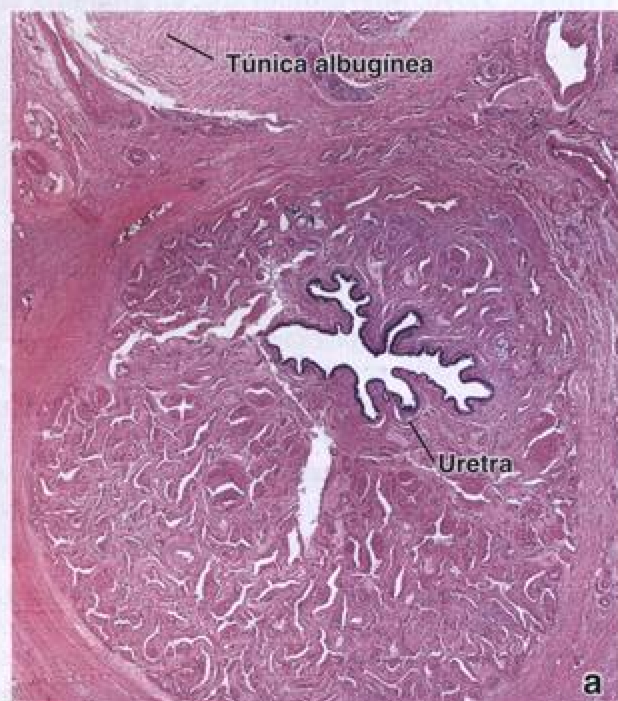


FIGURA 22.31. Microfotografía de un corte histológico del pene. Esta microfotografía muestra un corte transversal del pene, cerca de su extremo proximal, que se tiñó con H-E. Obsérvese la disposición de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso; este último contiene la uretra. 3 ×.

masa ventral del mismo tejido, el ***cuerpo esponjoso***, en el que está incluido el ***segmento esponjoso de la uretra***. Una capa fibroelástica densa, la ***túnica albugínea***, enlaza los tres cuerpos y forma una cápsula alrededor de cada uno (*fig. 22.31*). Los cuerpos cavernosos contienen numerosos espacios vasculares amplios de forma irregular que están revestidos por un epitelio simple plano (endotelio). Estos espacios se hallan rodeados por una capa delgada de músculo liso que forma trabéculas dentro de la túnica albugínea que interconectan y entrecruzan el cuerpo cavernoso. Es frecuente ver los haces irregulares de músculo liso en la forma de "almohadillas subendoteliales" alrededor de los espacios vasculares irregulares (*fig. 22.32*). El tejido conjuntivo intersticial contiene muchas terminaciones nerviosas y vasos linfáticos. Los espacios vasculares aumentan de tamaño y adquieren mayor rigidez al llenarse de sangre, que proviene sobre todo de las ***arterias helicinas***. Estas arterias se dilatan durante la erección (véase el recuadro 22.5) para aumentar el flujo de sangre hacia el pene. Entre la arteria profunda del pene y el sistema venoso periférico hay una anastomosis arteriovenosa (AV).

La piel del pene es fina y está poco adherida al tejido conjuntivo laxo subyacente excepto a la altura del ***glande***, donde es muy delgada y está firmemente adherida. La piel del glande es tan fina que la sangre que fluye por el interior de sus grandes venas musculares anastomosadas que drenan el cuerpo esponjoso puede



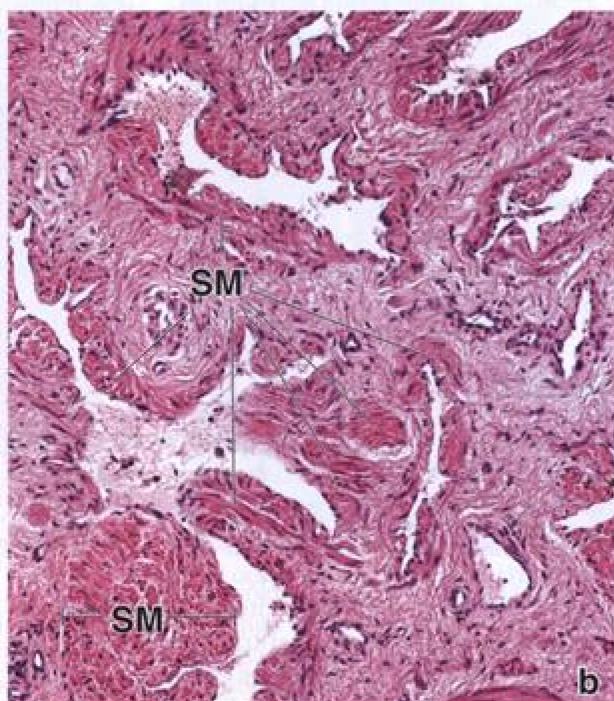


FIGURA 22.32. Microfotografía del cuerpo esponjoso. a. En esta microfotografía de un corte teñido con H-E se ven el cuerpo esponjoso y la uretra. 20 ×. **b.** Este aumento mayor del cuerpo esponjoso permite ver la gran cantidad de espacios vasculares con forma irregular. Obsérvese la capa circundante de músculo liso (*SM*) que forma las "almohadillas subendoteliales". 135 ×.

Recuadro 22.5 Correlación clínica: mecanismo de la erección y disfunción eréctil

La erección del pene es un fenómeno vascular iniciado por el SNC y mantenido por interacciones complejas entre fenómenos vasculares y nerviosos. El SNC responde a estímulos externos o internos (impulsos sensitivos, percepciones, deseos, etc.) en los que interviene la inervación simpática y parasimpática del pene.

La ***estimulación parasimpática*** inicia la erección por relajación de las células musculares lisas trabeculares y dilatación de las arterias helicinas. Esto conduce a la expansión de los cuerpos cavernosos y, en menor grado, del cuerpo esponjoso. La sangre arterial se acumula en estos tejidos eréctiles por compresión de las vénulas contra la túnica albugínea no distensible. Este proceso se conoce como ***mecanismo venooclusivo corporal***. La túnica albugínea también comprime las venas más grandes que drenan sangre de los cuerpos cavernosos de modo que también se bloquea el drenaje venoso, lo que desemboca en la tumefacción y la rigidez del pene.

Dos neuromediadores, la acetilcolina y el óxido nítrico, participan en la relajación del músculo liso durante la iniciación y el mantenimiento de la erección peniana.

- La ***acetilcolina*** es liberada por las terminaciones nerviosas parasimpáticas y actúa principalmente sobre las células endoteliales que tapizan los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos. Esto causa la liberación de péptido intestinal vasoactivo (VIP) y, lo que es más importante, de óxido nítrico.
- El ***óxido nítrico*** (***NO***) activa la guanilato ciclasa en las células musculares lisas trabeculares para producir guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). El cGMP provoca la relajación de las células musculares lisas.

La ***estimulación simpática*** termina la erección peniana al causar la contracción de las células musculares lisas trabeculares y de las arterias helicinas. Estos acontecimientos disminuyen el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos y reducen la presión sanguínea en el tejido eréctil a la presión venosa normal. La presión menor dentro del cuerpo cavernoso permite que las venas que vacían estas estructuras se abran y drenen el exceso de sangre.

La ***disfunción eréctil*** (DE) es la incapacidad de lograr y mantener una erección peniana suficiente para completar un coito satisfactorio. La irrigación arterial adecuada es crucial para la erección y por lo tanto cualquier trastorno que disminuya el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos puede causar una insuficiencia eréctil.

Muchos pacientes con disfunción eréctil en los que no hay una lesión nerviosa parasimpática ahora pueden ser tratados eficazmente con citrato de sildenafil *(Viagra)*. Este compuesto potencia el efecto relajante del NO sobre las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos al inhibir la fosfodiesterasa, que tiene a su cargo la degradación del cGMP. Como ya se mencionó, el cGMP causa la relajación del músculo liso que, a su vez, permite la entrada de sangre en los cuerpos cavernosos para iniciar la erección. Sin embargo, cuando ha ocurrido una lesión nerviosa parasimpática (p. ej., como complicación de la cirugía prostática), el citrato de sildenafil no tiene efecto porque el fenómeno que comprende la estimulación parasimpática y la liberación de acetilcolina no puede ocurrir. Sin acetilcolina no hay óxido nítrico y no se puede producir cGMP. Sin cGMP, las células musculares lisas no se pueden relajar y permitir la entrada de sangre para que se llene el tejido eréctil.

impartirle un color azulado. En el tejido celular subcutáneo no hay tejido adiposo. No obstante, hay una capa delgada de músculo liso que es continua con el dartos del escroto. En los varones no circuncisos el glande está cubierto por un repliegue de la piel llamado ***prepucio***, que en su superficie interna es similar a una mucosa. En la piel del pene hay muchas glándulas sebáceas ubicadas en una posición exactamente proximal con respecto al glande.

El pene está inervado por nervios somáticos, simpáticos y parasimpáticos. Por todos los tejidos penianos se hallan distribuidas muchas terminaciones nerviosas sensitivas. Las fibras motoras viscerales simpáticas y parasimpáticas inervan el músculo liso de las trabéculas de la túnica albugínea y los vasos sanguíneos. Tanto las fibras nerviosas motoras viscerales como las sensitivas cumplen una función esencial en las respuestas de erección y eyaculación.

23

Aparato genital femenino

■ GENERALIDADES DEL APARATO GENITAL FEMENINO

El aparato genital femenino consiste en órganos sexuales internos y estructuras genitales externas

Los órganos sexuales internos de la mujer están ubicados en la pelvis mientras que las estructuras genitales externas se hallan en la parte anterior del periné y en conjunto reciben el nombre de ***vulva***.

- Los órganos internos son los ***ovarios***, las ***trompas uterinas***, el ***útero*** y la ***vagina*** (*fig. 23.1*).
- La vulva comprende el ***monte de Venus***, los ***labios mayores*** y ***menores***, el ***clítoris***, el ***vestíbulo*** y el ***orificio de la vagina*** y el ***orificio uretral externo*** (***meato urinario***).

Las glándulas mamarias se incluyen en este capítulo porque su desarrollo y su estado funcional están directamente relacionados con la actividad hormonal del aparato genital femenino. Del mismo modo, la placenta se comenta aquí por su relación física y funcional con el útero durante el embarazo.

Los órganos sexuales femeninos sufren cambios cíclicos regulares desde la pubertad hasta la menopausia

Los ovarios, las trompas y el útero de la mujer madura desde el punto de vista sexual sufren cambios estructurales y funcionales pronunciados que tienen relación con la actividad nerviosa y las modificaciones de la concentración de las hormonas durante cada ciclo menstrual y durante el embarazo. Estos mecanismos también regulan la embriogénesis del aparato genital femenino. La iniciación del ciclo menstrual, denominada ***menarca***, ocurre entre los 9 y los 14 años de edad (promedio: 13,5 años) y señala el final de la pubertad y el comienzo de la vida fértil. Durante esta fase de la vida el ***ciclo menstrual*** es de 28 a 30 días en promedio. Entre los 45 y los 55 años el ciclo menstrual se torna más infrecuente hasta que por último cesa. Este cambio en la función reproductora se conoce como ***menopausia*** o climaterio. Los ovarios dejan de producir oocitos y detienen su función endocrina de producción de hormonas que regulan la actividad reproductora. Otros órganos, por ejemplo la vagina y las glándulas mamarias, disminuyen en grado variable sus funciones, en particular la actividad secretora.

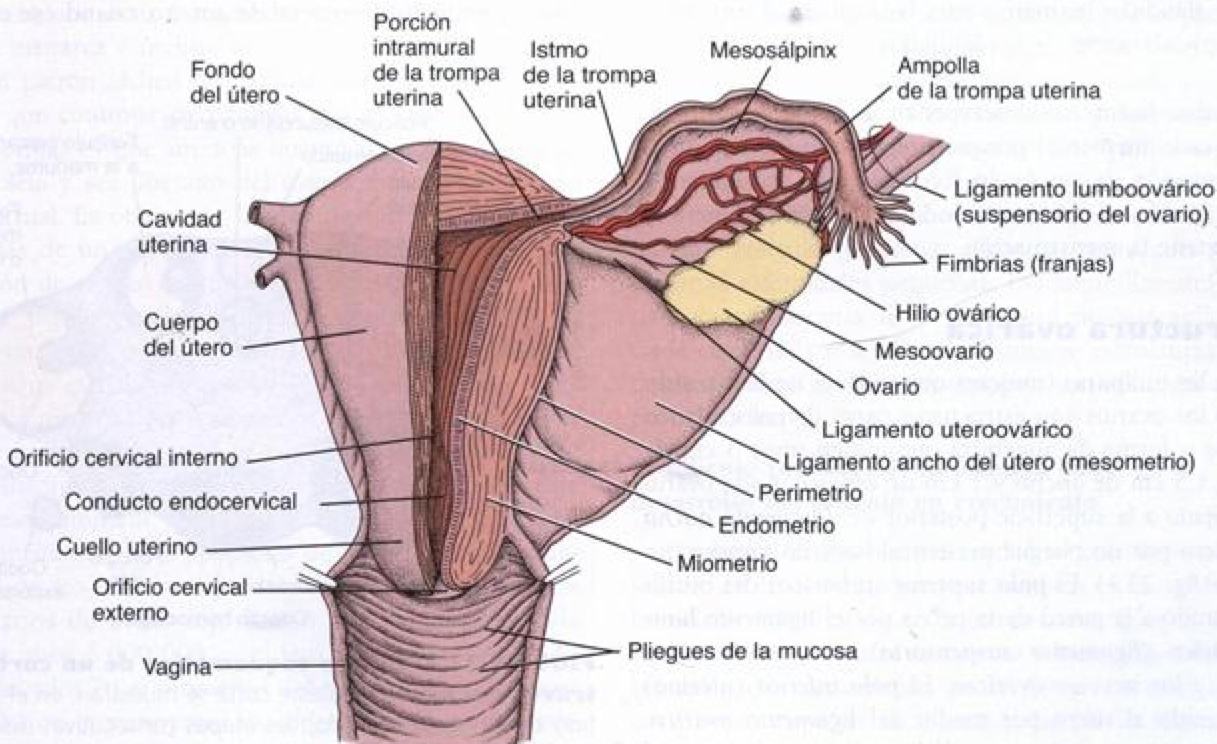


FIGURA 23.1. Diagrama esquemático de los órganos sexuales internos femeninos. Este dibujo representa una vista posterior del aparato genital femenino. Se ha eliminado parte de la pared del útero, de la trompa uterina y de la vagina para que se vea su estructura interna. Obsérvense las tres capas bien definidas de la pared uterina: la capa interna (el endometrio, que linda con la cavidad uterina), la capa intermedia (el miometrio, que es la capa más gruesa) y la capa externa (el perimetrio, que es la cubierta peritoneal del útero). Basada en Warwick R, Williams PL (eds.): Gray's Anatomy, 35th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973, p. 1351.

■ OVARIO

Las dos funciones principales del ovario son la producción de gametos y la síntesis de hormonas esteroides

Los ovarios tienen dos funciones interrelacionadas: la producción de gametos (*gametogénesis*) y la producción de esteroides (**esteroidogénesis**). En la mujer la producción de gametos recibe el nombre de *oogénesis* u *ovogénesis*. Los gametos en desarrollo se llaman *oocitos*; los gametos maduros se conocen como *óvulos*.

Los ovarios secretan dos grupos principales de hormonas esteroides: los estrógenos y los progestágenos.

- Los *estrógenos* promueven el crecimiento y la maduración de los órganos sexuales internos y externos y producen las características sexuales femeninas que se desarrollan en la pubertad. Los estrógenos también actúan sobre las glándulas mamarias en las que estimulan el crecimiento de los conductos y la estroma y la acumulación de tejido adiposo.
- Los *progestágenos* preparan los órganos sexuales internos, sobre todo el útero, para el embarazo al promover cambios secretores en el endometrio (que se comentan en la sección sobre cambios cíclicos endometriales). Los progestágenos también preparan las glándulas mamarias para la lactación al promover la proliferación de los lobulillos.

Ambas hormonas desempeñan un papel importante en el ciclo menstrual porque preparan el útero para la implantación de un óvulo fecundado. Si no ocurre la implantación el endometrio del útero se degenera y sobreviene la menstruación.

Estructura ovárica

En las nulíparas (mujeres que todavía no han tenido hijos) los ovarios son estructuras pares de color blanco rosado y forma de almendra que miden unos 3 cm de largo, 1,5 cm de ancho y 1 cm de espesor. Cada ovario está fijado a la superficie posterior del *ligamento ancho del útero* por un pliegue peritoneal llamado mesoovario (véase fig. 23.1). El *polo superior* (*tubárico*) del ovario está unido a la pared de la pelvis por el *ligamento lumboovárico* (*ligamento suspensorio*) que conduce los vasos y los nervios ováricos. El *polo inferior* (*uterino*) está unido al útero por medio del *ligamento ovárico*. Este ligamento es un resto del *ligamento genital caudal* (gubernaculum), el cordón fibroso embrionario que fija la gónada en desarrollo al piso de la pelvis. Antes de la pubertad la superficie del ovario es lisa pero durante la vida fértil adquiere cada vez más cantidad de cicatrices y se torna irregular a causa de las ovulaciones consecutivas. En la mujer posmenopáusica los ovarios tienen un cuarto del tamaño normal durante el periodo fértil.

El ovario está compuesto por una corteza y una médula

Un corte a través del ovario permite ver dos regiones distintas:

- La *médula* o *región medular*, que está situada en el centro del ovario y contiene tejido conjuntivo laxo, un conjunto de vasos sanguíneos tortuosos de tamaño relativamente grande, vasos linfáticos y nervios (*fig. 23.2*).
- La *corteza* o *región cortical*, que está ubicada en la periferia del ovario y rodea la médula. La corteza contiene los *folículos ováricos* incluidos en un tejido conjuntivo muy celular (lámina 88, fig. 1, p. 871). En la estroma que rodea los folículos hay células musculares lisas dispersas. El límite entre la corteza y la médula no es nítido.

El ovario está cubierto por un "epitelio germinativo" en lugar de un mesotelio

La superficie del ovario está cubierta por una capa de epitelio simple formado por células cúbicas que en algunas partes son casi planas. Este estrato celular, mal llamado "epitelio germinativo", se continúa con el mesotelio que tapiza el mesoovario. La denominación *epitelio germinativo* proviene de antaño, cuando se creía

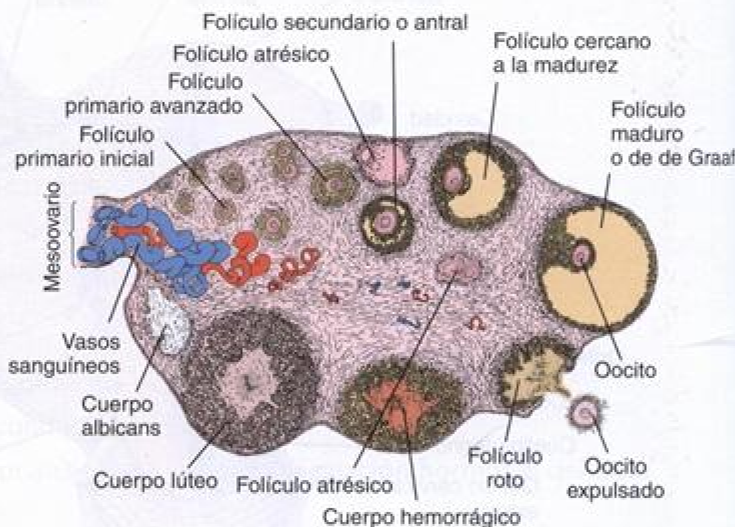


FIGURA 23.2. Dibujo esquemático de un corte a través del ovario. En este corte se muestran, en el sentido de las agujas del reloj, las etapas consecutivas del desarrollo folicular desde el folículo primario inicial (arriba, a la izquierda) hasta el folículo maduro (de de Graaf) (arriba, a la derecha). Los cambios que se producen en el folículo después de la ovulación conducen a la aparición del cuerpo lúteo y por último del cuerpo albicans. Obsérvense los vasos sanguíneos muy contorneados en el hilio y la médula del ovario.

que era el sitio de origen de las células germinativas durante el desarrollo embrionario. Hoy se sabe que las ***células germinativas primordiales*** (tanto masculinas como femeninas) son de origen extragonadal y que migran desde el saco vitelino hacia la corteza de la gónada embrionaria, donde se diferencian e inducen la diferenciación del ovario. Por eso conviene llamar a este estrato epitelio superficial del ovario en lugar de "germinativo". Debajo de este epitelio hay una capa de tejido conjuntivo denso, la ***túnica albugínea***, que lo separa de la corteza subyacente (lámina 88, fig. 1, p. 871).

Los folículos ováricos proveen un microambiente para el desarrollo del oocito

En la estroma de la corteza están distribuidos los folículos ováricos de diversos tamaños, cada uno con un solo oocito. El tamaño de un folículo indica el estado de desarrollo del oocito. Las etapas iniciales de la ovogénesis ocurren durante la vida fetal cuando las divisiones mitóticas aumentan masivamente la cantidad de oogonios (véase la sección sobre ovogénesis). Los oocitos presentes en el momento del nacimiento permanecen detenidos en su desarrollo en la primera división meiótica. Durante la pubertad grupos pequeños de folículos experimentan un crecimiento y una maduración de tipo cíclico. Por lo general la primera ovulación no ocurre hasta después de pasado un año de la menarca o incluso más tiempo. Luego se establece un patrón cíclico de maduración folicular y ovulación que continúa en paralelo con el ciclo menstrual. Lo normal es que un solo oocito alcance la madurez completa y sea liberado del ovario durante cada ciclo menstrual. Es obvio que la maduración y la liberación de más de un oocito en la ovulación llevaría a la formación de cigotos múltiples. Durante la vida fértil una mujer produce sólo unos 400 óvulos maduros. La mayoría de los oocitos primarios que hay al nacer, que se calcula que son entre 600 000 y 800 000, no completa la maduración y se pierde gradualmente a través de la ***atresia***, que consiste en la muerte espontánea y la reabsorción ulterior de los oocitos inmaduros. Este proceso comienza ya en el quinto mes de la vida fetal y es mediado por la apoptosis de las células que rodean el oocito. La atresia reduce la cantidad de oocitos primarios de modo logarítmico a lo largo de la vida desde unos 5 000 000 en el feto hasta menos del 20% de ese valor en el momento del parto. Los oocitos que quedan en la menopausia se degeneran en unos cuantos años.

Desarrollo folicular

Desde el punto de vista histológico los tres tipos básicos de folículos ováricos pueden identificarse de acuerdo con su estado de desarrollo:

- *Folículos primordiales.*
- *Folículos en crecimiento.*
- *Folículos maduros o de de Graaf.*

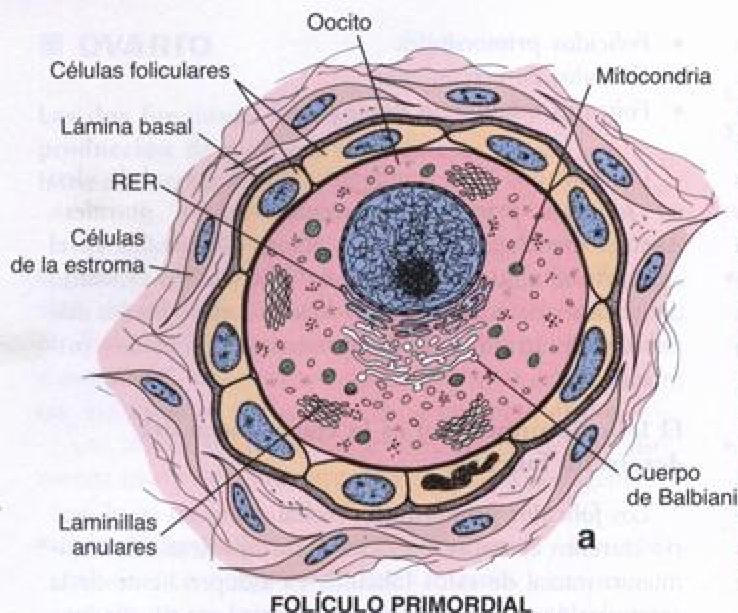
Los folículos en crecimiento a su vez se subdividen en ***folículos primarios*** y ***secundarios*** (o ***antrales***). Algunos histólogos identifican etapas adicionales en el espectro continuo del desarrollo folicular. En el ovario de la mujer de edad fértil hay folículos en todas las etapas del desarrollo pero predominan los folículos primordiales.

El folículo primordial es la etapa inicial del desarrollo folicular

Los ***folículos primordiales*** recién aparecen en el ovario durante el tercer mes del desarrollo fetal. El crecimiento inicial de estos folículos es independiente de la estimulación por gonadotrofinas. En el ovario maduro los folículos primordiales están en la estroma de la corteza justo debajo de la túnica albugínea. Una sola capa de células foliculares planas rodea el oocito (*fig. 23.3* y lámina 88, fig. 3, p. 871). La superficie externa de las células foliculares está cubierta por una lámina basal. En esta etapa el oocito y las células foliculares circundantes están muy juntos. El oocito mide unos 30 μm de diámetro y posee un núcleo excéntrico voluminoso provisto de eucromatina dispersa y un nucléolo grande o más. El citoplasma del oocito, denominado ooplasma, contiene un ***cuerpo de Balbiani*** (*fig. 23.3a*). En el nivel ultraestructural el cuerpo de Balbiani consiste en una acumulación focalizada de vesículas y membranas del aparato de Golgi, retículo endoplasmático, mitocondrias abundantes y lisosomas. Además, los oocitos humanos contienen ***laminillas anulares*** y en el citoplasma hay muchas vesículas pequeñas dispersas junto con mitocondrias esferoidales pequeñas. Las laminillas anulares parecen membranas de la envoltura nuclear apiladas. Cada capa de la pila o rimero contiene estructuras que desde el punto de vista morfológico son idénticas a los poros nucleares.

El folículo primario es la primera etapa en el desarrollo del folículo en crecimiento

Conforme el folículo primordial se convierte en un folículo en crecimiento ocurren cambios en el oocito, en las células foliculares y en la estroma contigua. Al principio el oocito aumenta de tamaño y las células foliculares aplanadas circundantes proliferan y se tornan cúbicas. En esta etapa, es decir cuando las células foliculares adquieren forma cúbica, el folículo recibe el nombre de ***folículo primario***. A medida que el oocito crece una lámina homogénea muy acidófila y refráctil, llamada ***zona pelúcida*** o ***membrana pelúcida***, aparece entre él y las células foliculares contiguas (*fig. 23.4* y lámina 88, fig. 4, p. 871). La membrana pelúcida recién se torna visible con el microscopio óptico cuando el oocito, rodea-



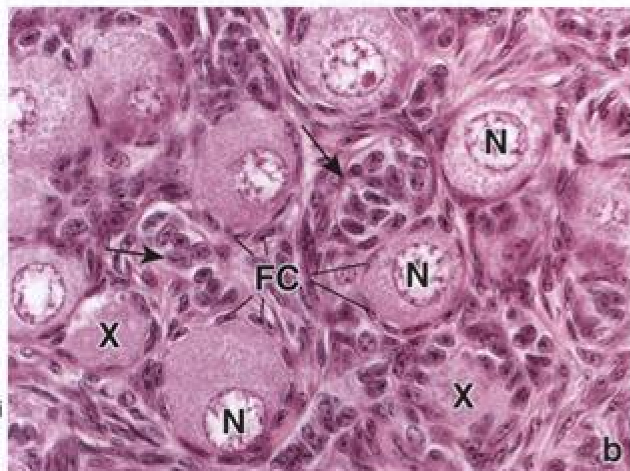
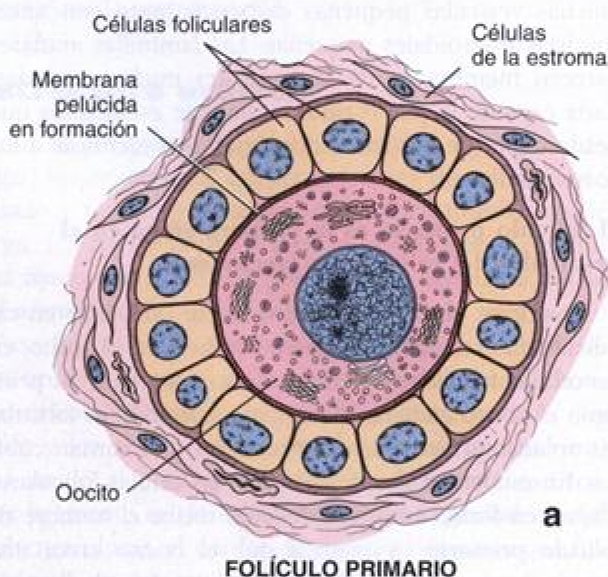


FIGURA 23.3. Folículo primordial. a. Dibujo esquemático de un folículo primordial que muestra el oocito detenido en la profase de la primera división meiótica. El oocito está rodeado muy de cerca por una capa simple de células foliculares aplanadas. La superficie externa de estas células está separada del tejido conjuntivo por una lámina basal. El ooplasma contiene orgánulos característicos, según se ve con el microscopio electrónico, que comprenden un cuerpo de Balbiani, laminillas anulares y mitocondrias esferoidales pequeñas. **b.** En esta microfotografía de folículos primordiales se ven los oocitos rodeados por una capa simple de células foliculares aplanadas (*FC*). El núcleo del oocito (*N*) suele tener una posición excéntrica. Se señalan dos oocitos en los que el núcleo no ha quedado incluido en el plano del corte (*X*). De modo similar, se indican dos folículos que se cortaron tangencialmente y por eso sólo se ven las células foliculares y no el oocito, que ha quedado en otro plano (*flechas*). 640 ×.

do por una capa simple de células foliculares cúbicas o cilíndricas, ha alcanzado un diámetro de 50 a 80 μm. El oocito en crecimiento secreta la membrana pelúcida gelatinosa, que tiene una cantidad abundante de glucosaminoglucanos y glucoproteínas y se tiñe con la reacción del PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff).



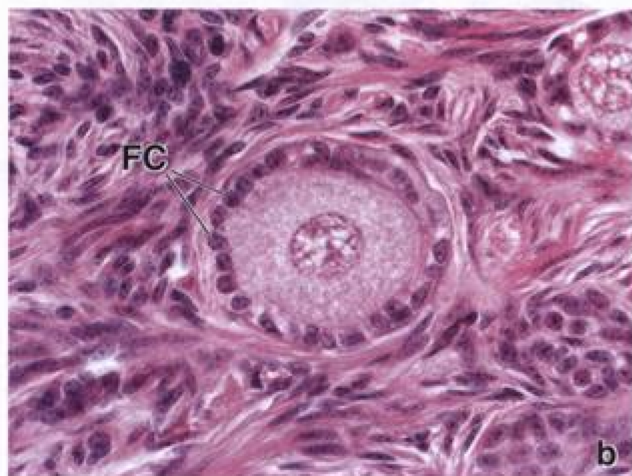


FIGURA 23.4. Folículo primario inicial. a. Dibujo esquemático de un folículo primario en los comienzos de su desarrollo. Obsérvese la formación de la membrana pelúcida entre el oocito y las células foliculares contiguas. Una capa simple de células foliculares cúbicas rodea el oocito en crecimiento. **b.** Microfotografía de un folículo primario. Obsérvese la capa bien definida de células foliculares (*FC*) alrededor del oocito. 640 ×.

Las células foliculares sufren estratificación para formar la capa granulosa del folículo primario

Mediante proliferación mitótica rápida la capa simple de células foliculares da origen a un epitelio estratificado, la ***capa granulosa*** (***membrana granulosa***), que rodea el oocito. Entonces las células foliculares reciben el nombre de ***células de la granulosa***. La lámina basal retiene su posición entre el estrato más externo de células foliculares (que se tornan cilíndricas) y la estroma de tejido conjuntivo.

Durante el crecimiento folicular entre las células de la granulosa aparecen muchas uniones de hendidura (nexos). Sin embargo, a diferencia de las células de Sertoli testiculares, el estrato basal de células de la granulosa no posee zonulae occludentes intrincadas, lo que indica que no hay una barrera hematofolicular. El movimiento de las sustancias nutritivas y las moléculas de información desde la sangre hacia el líquido folicular es indispensable para el desarrollo normal del óvulo y del folículo.

Células del tejido conjuntivo forman las capas de la teca del folículo primario

Conforme las células de la granulosa proliferan las células perifoliculares de la estroma forman una vaina de células conjuntivas, conocida como ***teca folicular***, justo por fuera de la lámina basal (*fig. 23.5*). La teca folicular se diferencia en dos capas:

• ***Teca interna***, que es la capa de células secretoras cúbicas muy vascularizada y más profunda (lámina 89, fig. 1, p. 873). Las células de la teca interna con diferenciación completa poseen las características ultraestructurales típicas de las células productoras de esteroides. Estas células tienen una gran cantidad de receptores de hormona luteinizante (LH). En res-

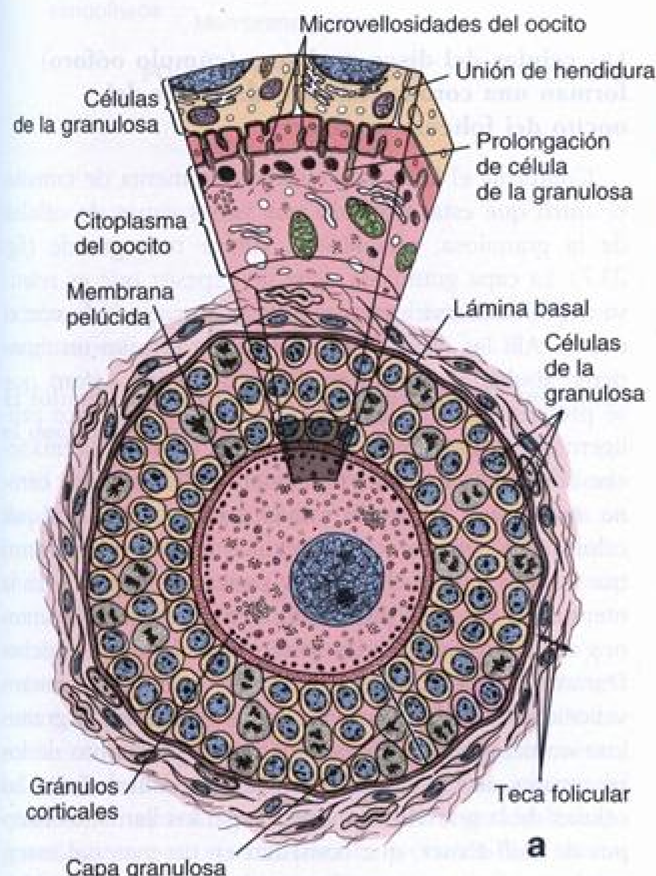




FIGURA 23.5. Folículo primario avanzado. a. Dibujo esquemático de un folículo primario avanzado que muestra una acumulación multiestratificada de células de la granulosa (diferenciadas a partir de las células foliculares) alrededor del oocito. Obsérvese que el estrato más interno de células de la granulosa es contiguo a la membrana pelúcida y que el estrato más externo está apoyado sobre la lámina basal, que es contigua a las células de la estroma que ahora forman la teca folicular. El cuerpo de Balbiani en esta etapa se reorganiza en múltiples unidades del Golgi y en el citoplasma aparecen los gránulos corticales. El *detalle con forma de cuña* ilustra la ultraestructura del oocito y las células foliculares contiguas. Muchas microvellosidades del oocito y prolongaciones delgadas de las células de la granulosa se extienden dentro de la membrana pelúcida que rodea el oocito. Las prolongaciones de las células de la granulosa entran en contacto con la membrana plasmática del oocito. **b.** Microfotografía de un folículo primario avanzado (simio). Pueden verse múltiples estratos de células de la granulosa (*GC*) alrededor del oocito primario. Entre el oocito y las células foliculares está la membrana pelúcida (*ZP*). 160 ×.

puesta a la estimulación por LH sintetizan y secretan los andrógenos que son los precursores de los estrógenos. Además de las células secretoras, la teca interna contiene fibroblastos, haces de fibras colágenas y una red extensa de vasos pequeños típica de los órganos endocrinos.
- *Teca externa,* que es la capa más superficial de células del tejido conjuntivo. Contiene sobre todo células musculares lisas y haces de fibras colágenas.

Los límites entre las dos capas tecales y entre la teca externa y la estroma circundante no son nítidos. Sin embargo, la lámina basal que hay entre la capa granulosa y la teca interna establece un límite bien definido entre estas capas. Separa la teca interna, con su lecho capilar extenso, de la capa granulosa, que es avascular durante el período de crecimiento folicular.

En el folículo primario ocurre la maduración del oocito

La distribución de los orgánulos cambia conforme madura el oocito. Múltiples elementos del aparato de Golgi derivados del único cuerpo de Balbiani del oocito primordial se dispersan por el citoplasma. Hay un aumento de la cantidad de ribosomas libres, mitocondrias, vesículas pequeñas, cuerpos multivesiculares y retículo endoplasmático rugoso (RER). A veces también pueden verse inclusiones lipídicas y acumulaciones de pigmento lipocromo. Los oocitos de muchas especies, incluidos los mamíferos, poseen vesículas de secreción especializadas que reciben el nombre de ***gránulos corticales*** (véase fig. 23.5). Estos gránulos situados justo debajo de la membrana plasmática (***oolema***), contienen proteasas que se liberan por exocitosis cuando el óvulo es activado por un espermatozoide (lo que se comenta en la sección dedicada a la fecundación).

Muchas microvellosidades irregulares se proyectan desde el oocito hacia el ***espacio perivitelino*** que hay entre el oocito y las células de la granulosa circundantes conforme se deposita la membrana pelúcida (véase fig. 23.5). Al mismo tiempo, las células de la granulosa desarrollan prolongaciones delgadas que se proyectan hacia el oocito, se entremezclan con las microvellosidades oocíticas y a veces empujan el oolema para invaginarlo. Estas prolongaciones pueden entrar en contacto con el oolema pero no se establece continuidad citoplasmática entre las células.

El folículo secundario se caracteriza por tener un antro lleno de líquido

Desde el principio el folículo primario se hace más profundo en la estroma cortical conforme aumenta de tamaño, sobre todo por proliferación de las células de la granulosa. Los factores necesarios para el crecimiento oocítico y folicular son varios:

- ***Hormona foliculoestimulante*** (***FSH***).
- ***Factores de crecimiento, por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico*** (***EGF***), ***factor de crecimiento símil insulina I*** (***IGF-I***).
- ***Iones de calcio*** (Ca^{2+}).

Cuando la capa granulosa alcanza un espesor de 6 a 12 estratos celulares entra las células de la granulosa aparecen cavidades llenas de líquido (*fig. 23.6*). A medida que el líquido con abundante hialuronano, llamado ***líquido folicular***, continúa acumulándose entre las células de la granulosa, las cavidades comienzan a confluir y finalmente forman una cavidad única con forma de semiluna llamada ***antro***. Entonces este folículo se designa con el nombre de ***folículo secundario*** o ***folículo antral*** (lámina 89, fig. 2, p. 873). El oocito de posición excéntrica, que ha adquirido un diámetro de unos 125 µm, deja de crecer. La inhibición del crecimiento es causada por la presencia de un péptido pequeño, de 1 a 2 kDa, llamado ***inhibidor de la maduración oocítica*** (***OMI***), que las células de la granulosa secretan hacia el líquido antral. Hay una correlación directa entre el tamaño del folículo secundario y la concentración de OMI. La concentración es máxima en los folículos pequeños y mínima en los folículos maduros. El folículo, que como folículo secundario inicial tenía un diámetro de 0,2 mm cuando apareció líquido por primera vez, continúa creciendo y alcanza los 10 mm de diámetro o más.

Las células del disco prolígero (cúmulo oóforo) forman una corona radiante alrededor del oocito del folículo secretor

Conforme el folículo secundario aumenta de tamaño el antro que está revestido por varias capas de células de la granulosa, también se vuelve más grande (*fig. 23.7*). La capa granulosa tiene un espesor que es relativamente uniforme excepto en la región asociada con el oocito. Allí las células de la granulosa forman un montículo abultado, el ***disco prolígero*** o ***cúmulo oóforo***, que se proyecta dentro del antro. Las células del disco prolígero que rodean inmediatamente al oocito y permanecen con él en la ovulación forman la denominada ***corona radiante***. La corona radiante está compuesta por células del cúmulo (o sea células del disco prolígero) que envían microvellosidades penetrantes por toda la membrana pelúcida para comunicarse a través de uniones de hendidura con las microvellosidades del oocito. Durante la maduración folicular la cantidad de microvellosidades en la superficie de las células de la granulosa aumenta y se correlaciona con un aumento de los receptores de LH en la superficie libre antral. Entre las células de la granulosa pueden verse los llamados ***cuerpos de Call-Exner***, que consisten en un material extracelular que se tiñe con intensidad y es PAS positivo (véase fig. 23.6). Estos cuerpos son secretados por las

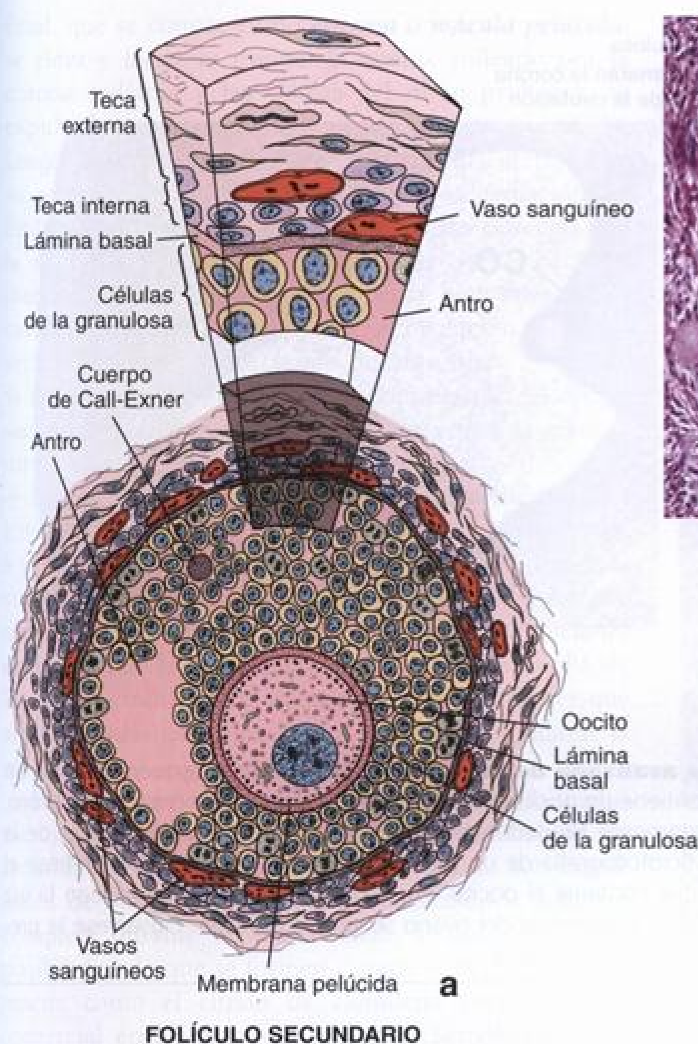


FIGURA 23.6. Folículo secundario. a. Dibujo esquemático de un folículo secundario en el que se ve el antro lleno de líquido, que se forma por la confluencia de cavidades pequeñas entre las células de la granulosa. Obsérvese que el folículo en crecimiento activo posee muchas células de la granulosa que se dividen. En esta etapa aparecen los cuerpos de Call-Exner. El *detalle con forma de cuña* de la *región sombreada* ilustra la relación entre las células de la granulosa, la lámina basal, la teca interna y la teca externa. Las células de la teca interna se diferencian en células productoras de esteroides muy vascularizadas. La teca interna está rodeada por una capa externa de células de la estroma denominada teca externa. La lámina basal separa las células de la granulosa de la teca interna. **b.** Microfotografía de un folículo secundario. Dentro de la capa granulosa (*GC*) es visible el antro (*A*) lleno de líquido folicular. Por fuera de la lámina basal del folículo secundario pueden verse múltiples estratos de células de la teca interna (*TI*) y de la teca externa (*TE*). 85 ×.

células de la granulosa y contienen hialuronano y proteoglucanos.

El folículo maduro (folículo de de Graaf) contiene el oocito secundario maduro

El folículo maduro, también conocido como ***folículo de de Graaf***, tiene un diámetro de 10 mm o más. A causa de su gran tamaño se extiende por todo el espesor de la corteza ovárica y protruye en la superficie del ovario. A medida que el folículo se acerca a su tamaño máximo, la actividad mitótica de las células de la granulosa disminuye. La capa granulosa parece tornarse más fina conforme el antro aumenta de tamaño. Mientras continúan agrandándose los espacios que hay entre las células de la granulosa, el oocito y las células del cúmulo se separan gradualmente del resto de la capa granulosa en preparación para la ovulación. Las células del cúmulo que rodean inmediatamente al oocito ahora forman la capa celular simple de la corona radiante. Estas células y células del cúmulo adheridas con laxitud permanecen con el oocito en la ovulación.

Durante este período de maduración folicular las capas tecales se tornan más prominentes. En el citoplasma de las células de la teca interna aparecen inclusiones lipídicas y las células adquieren las características ultraestructurales de las células productoras de esteroides. En los seres humanos la LH estimula a las células de la teca interna para que secreten andrógenos, que sirven como precursores de los estrógenos. Algunos andrógenos se transportan al retículo endoplasmático liso (REL) de las células de la granulosa. En respuesta a la FSH las células de la granulosa catalizan la conversión de los andrógenos en estrógenos que, a su vez, las estimulan para que proliferen y así aumente el tamaño del folículo. El aumento de la concentración de estrógenos tanto de origen folicular como sistémico se correlaciona con un aumento de la sensibilidad de las células gonadotrofas a la hormona liberadora de gona-

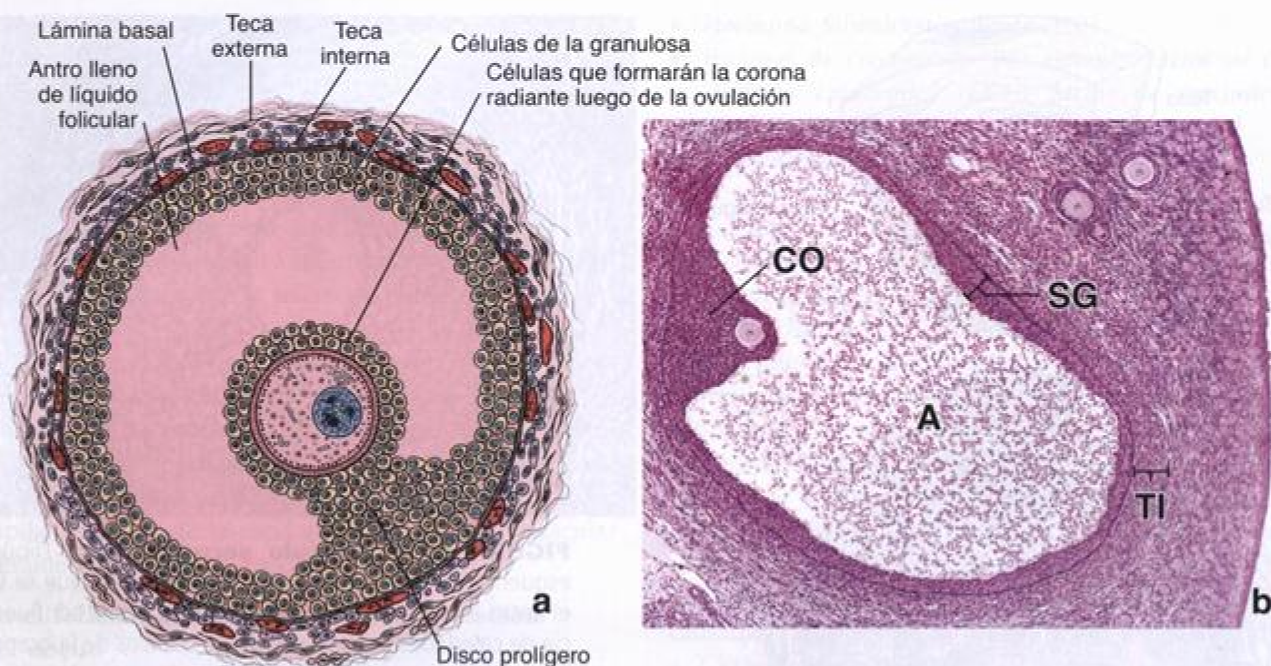


FIGURA 23.7. Folículo secundario en una etapa avanzada de su desarrollo. a. Dibujo esquemático de un folículo maduro (de de Graaf) con un antro amplio que contiene un oocito incluido en el disco prolígero o cúmulo oóforo. Las células del disco prolígero que se encuentran inmediatamente alrededor del oocito permanecen con él después de la ovulación y forman la denominada corona radiante. **b.** Microfotografía de un folículo secundario maduro. Obsérvense el gran antro lleno de líquido (*A*) y el disco prolígero (*CO*) que contiene el oocito. El resto de las células que rodean la luz antral forman la capa granulosa (membrana granulosa, *SG*). La superficie del ovario se ve a la derecha. Obsérvese la presencia de dos folículos primarios (arriba, a la derecha). *TI*, teca interna. 45 ×.

dotrofinas. Unas 24 horas antes de la ovulación en la adenohipófisis se induce una liberación masiva de FSH o LH. En respuesta al aumento vertiginoso de la concentración de LH los receptores de LH presentes en las células de la granulosa se inhiben (se desensibilizan) y esas células dejan de producir estrógenos ante la estimulación por LH. Desencadenada por este gran aumento súbito de la LH se reanuda la primera división meiótica del oocito primario. Este fenómeno ocurre entre 12 y 24 horas después de la secreción máxima de LH y causa la formación del oocito secundario y del primer cuerpo polar. Luego las células de la granulosa y de la teca sufren luteinización y producen progesterona (véase p. 838, donde se inicia el comentario sobre el cuerpo lúteo).

Ovulación

La ovulación es un proceso mediado por hormonas cuya consecuencia es la liberación del oocito secundario

La *ovulación* es el proceso por el cual el oocito secundario se libera del folículo de de Graaf. El folículo destinado a ovular en cualquier ciclo menstrual se recluta de una cohorte de varios folículos primarios en los primeros días del ciclo. Durante la ovulación el oocito atraviesa toda la pared folicular y el epitelio superficial del ovario.

Una combinación de cambios hormonales y efectos enzimáticos produce la liberación del oocito secundario en la mitad del ciclo menstrual, es decir en el día 14 de un ciclo de 28 días. Los factores que intervienen son los siguientes:

- Aumento del volumen y de la presión del líquido folicular.
- Proteólisis enzimática de la pared folicular por plasminógeno activado.
- Depósito de glucosaminoglucanos dirigido por hormonas entre el complejo oocito-disco prolígero y la capa granulosa.
- Contracción de las fibras musculares lisas en la teca externa, desencadenada por prostaglandinas.

Justo antes de la ovulación el flujo sanguíneo cesa en una pequeña región de la superficie ovárica sobre el folículo que protruye. Esta región del epitelio super-

ficial, que se conoce como ***estigma*** o ***mácula pelúcida***, se eleva y luego se rompe. El oocito, rodeado por la corona radiante y las células del disco prolígero, es expulsado con fuerza del folículo abierto (*fig. 23.8*). Luego el oocito se introduce en la trompa uterina por su orificio lateral. En el momento de la ovulación las fimbrias de la trompa entran en contacto estrecho con la superficie del ovario y dirigen el oocito hacia el interior de la trompa para impedir que caiga en la cavidad peritoneal. Después de la ovulación el oocito secundario permanece viable durante unas 24 horas. Si en este período no ocurre la fecundación, el oocito secundario se degenera mientras atraviesa la trompa uterina.

Los oocitos que no entran en la trompa uterina suelen degenerarse en la cavidad peritoneal. Sin embargo, a veces alguno puede ser fecundado e implantarse en la superficie del ovario o del intestino o en el fondo de saco rectouterino (de Douglas). Estas ***implantaciones ectópicas*** por lo general no se desarrollan más allá de las etapas embrionarias iniciales pero pueden tener que ser extirpadas quirúrgicamente para salvar la vida de la madre.

Lo normal es que un solo folículo complete la maduración en cada ciclo y se rompa para liberar su oocito secundario. En raras ocasiones otros oocitos son expulsados de otros folículos que han alcanzado la madurez completa durante el mismo ciclo, lo que conlleva la posibilidad de que se formen cigotos múltiples. Los fármacos como el citrato de clomifeno (cuyo nombre comercial en los Estados Unidos es Serophene) o las gonadotrofinas menopáusicas humanas, que estimulan la actividad ovárica, aumentan mucho la posibilidad de embarazos múltiples porque inducen la maduración simultánea de muchos folículos.

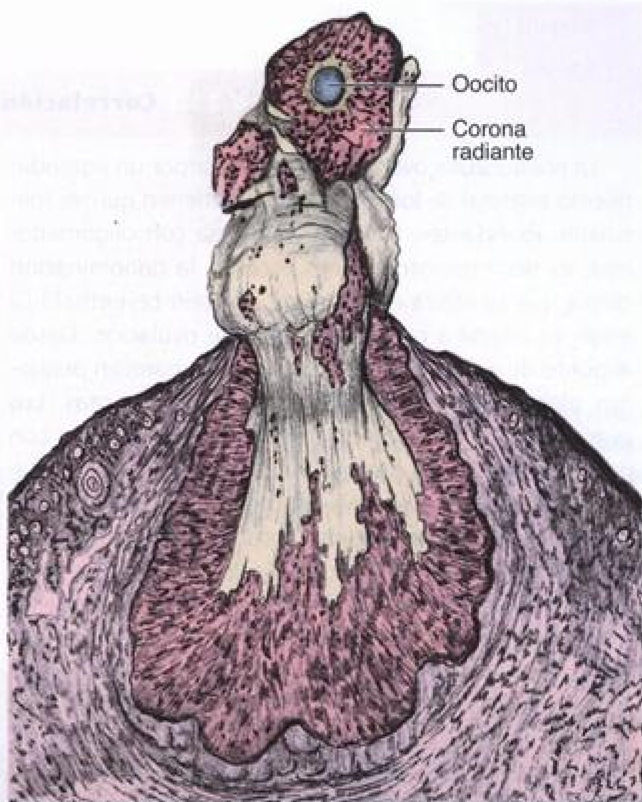


FIGURA 23.8. Ovulación. Este dibujo ilustra un oocito de coneja, rodeado por el disco prolígero, que está siendo expulsado del folículo ovárico roto. (Basada en Weiss L, Greep RO. Histology, 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1977.)

El oocito primario queda detenido por 12 a 50 años en la etapa de diploteno de la profase de la primera división meiótica

Los oocitos primarios que se encuentran en el interior de los folículos primordiales comienzan la primera división meiótica durante la vida embrionaria, pero el proceso se detiene en la etapa de diploteno de la profase meiótica (véase la sección sobre la meiosis en el capítulo 3). La primera profase meiótica no se completa hasta justo antes de la ovulación. Por consiguiente, los oocitos primarios permanecen detenidos en la primera profase meiótica por un período que oscila entre 12 y 50 años. Este largo período de detención meiótica expone al oocito primario a influencias ambientales adversas y contribuiría a errores de la meiosis, como las no disyunciones. Estos errores causan alteraciones como la trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down).

Una vez que se completa la primera división meiótica (división reduccional) en el folículo maduro (*fig. 23.10*), cada célula hija del ***oocito primario*** recibe una cantidad igual de cromosomas pero una de ellas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el ***oocito secundario***, que mide 150 µm de diámetro. La otra célula hija recibe una cantidad mínima de citoplasma y se convierte en el ***primer cuerpo polar***.

El oocito secundario queda detenido en la metafase de la segunda división meiótica justo antes de la ovulación

No bien se completa la primera división meiótica el oocito secundario inicia la segunda división del proceso de la meiosis. Cuando el oocito secundario rodeado por las células de la corona radiante abandona el folículo en la ovulación, la segunda división meiótica (división ecuacional) ya ha comenzado. Esta división se detiene en metafase y sólo se completa si el oocito secundario es penetrado por un espermatozoide. Si ocurre la fecundación, el oocito secundario completa la segunda división meiótica y forma un ***óvulo*** maduro con el ***pronúcleo femenino*** que contiene un juego de 23 cromosomas. La otra célula producida en esta división es el ***segundo cuerpo polar***. En los seres humanos el primer cuerpo polar no se divide; en consecuencia, el

Recuadro 23.1 Correlación clínica: poliquistosis ovárica

La poliquistosis ovárica se caracteriza por un agrandamiento bilateral de los ovarios que contienen quistes foliculares abundantes. (Cuando se asocia con oligomenorrea, es decir menstruaciones escasas, la denominación clínica que se utiliza es síndrome de Stein-Leventhal.) La mujer es infértil a causa de la falta de ovulación. Desde el punto de vista morfológico los ovarios parecen pequeños globos blancos llenos de canicas muy juntas. Los ovarios afectados, que con frecuencia se comparan con ostras, tienen una superficie lisa de color blanco nacarado sin cicatrices porque no han ocurrido ovulaciones. El trastorno es causado por la gran cantidad de quistes foliculares llenos de líquido y de folículos secundarios atróficos que están debajo de la túnica albugínea que es excepcionalmente gruesa. La patogenia no se conoce bien pero parece estar relacionada con un defecto de la regulación de la biosíntesis androgénica que causa un exceso de producción de andrógenos que son convertidos en estrógenos. El proceso de selección de los folículos que maduran también parece estar alterado. La mujer tiene un ciclo anovulatorio que se caracteriza por la estimulación estrogénica exclusiva del endometrio a causa de la inhibición de la síntesis de progesterona. La inhibición de la progesterona es consecuencia de la incapacidad del folículo maduro (de de Graaf) de transformarse en un cuerpo lúteo secretor de esta hormona. El tratamiento de elección es hormonal para estabilizar y reconstruir la proporción estrógenos-progesterona, pero en algunos casos se requiere una intervención quirúrgica. Se realiza una incisión ovárica en cuña para exponer la corteza y así se permite que los óvulos, luego del tratamiento hormonal, abandonen el ovario sin sufrir las restricciones físicas creadas por la túnica albugínea engrosada preexistente (*fig. 23.9*).

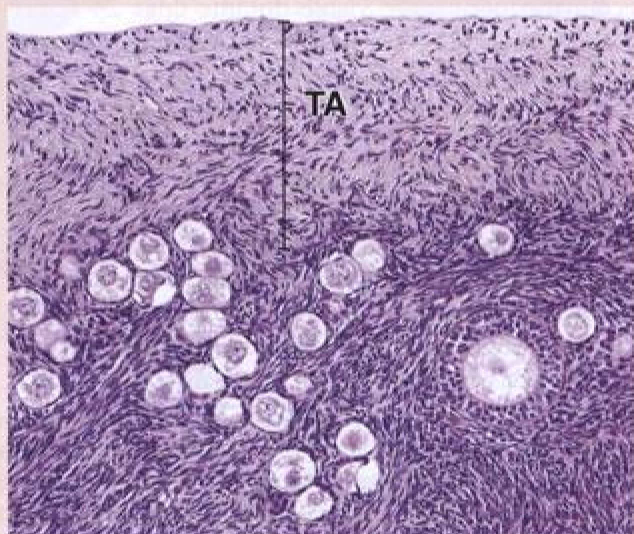


FIGURA 23.9. Poliquistosis ovárica. Esta microfotografía muestra un corte a través de la corteza del ovario de una mujer con poliquistosis ovárica. Obsérvese la túnica albugínea (*TA*) de un espesor poco habitual por encima de los folículos abundantes. El gran espesor de la túnica albugínea impide la ovulación de los folículos maduros (de de Graaf). Obsérvese que uno de los folículos se ha desarrollado hasta alcanzar la etapa de folículo primario. 45 ×.

óvulo fecundado puede reconocerse por la presencia cercana del segundo cuerpo polar. Los cuerpos polares, que no son capaces de experimentar un desarrollo adicional, se degeneran.

Cuerpo lúteo

Después de la ovulación el folículo colapsado se reorganiza en un cuerpo lúteo

En la ovulación la pared folicular, compuesta por las células de la granulosa y de la teca remanentes, adquiere pliegues profundos al colapsarse el folículo y se convierte en el *cuerpo lúteo* o *cuerpo amarillo* (*glándula lútea*) (*fig. 23.11a* y lámina 90, p. 875). Al principio la hemorragia de los capilares de la teca interna hacia la luz folicular conduce a la formación del llamado *cuerpo hemorrágico* con un coágulo central. Luego el tejido conjuntivo de la estroma invade la antigua cavidad folicular. Las células de la capa granulosa y de la teca interna sufren cambios morfológicos notorios. Estas células luteínicas aumentan de tamaño y se llenan de inclusiones lipídicas (*fig. 23-11b*). Un pigmento citoplasmático liposoluble, llamado pigmento lipocromo, les imparte a las células un color amarillento en el estado fresco. En el nivel ultraestructural las células exhiben las características asociadas con las células secretoras de esteroides, a saber, un REL abundante y mitocondrias con crestas tubulares (*fig. 23.12*).

Hay dos tipos de células luteínicas:

- ***Células luteínicas de la granulosa*** (o ***células granulosoluteínicas***), que son células centrales, de unos 30 μm de diámetro, derivadas de las células de la granulosa
- ***Células luteínicas de la teca*** (o ***células tecoluteínicas***), que son más pequeñas (de unos 15 μm de diámetro), se tiñen con una intensidad mayor, están ubica-

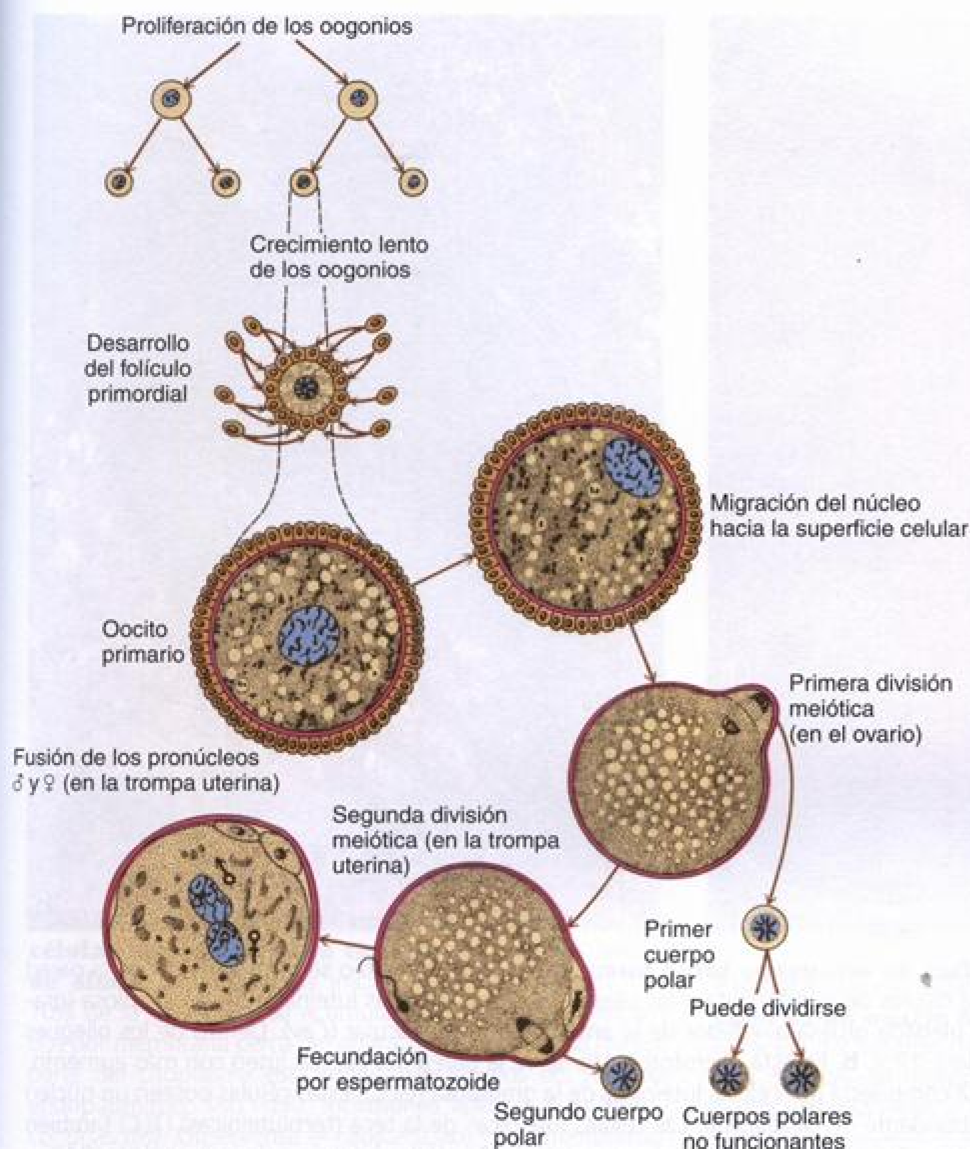


FIGURA 23.10. Diagrama que ilustra los cambios que ocurren durante el crecimiento, la maduración y la fecundación del oocito. En el comienzo del desarrollo del folículo primordial las células de la estroma migran hacia el oogonio y forman una capa que lo rodea. Entonces el oogonio aumenta de tamaño para formar el oocito primario. Obsérvese que el oocito primario permanece detenido en la profase I de la meiosis. La primera división meiótica (reduccional) se completa recién después de que el oocito primario ha progresado hacia la ovulación. La segunda división meiótica (ecuacional) sólo se completa si el oocito secundario es penetrado por un espermatozoide. (Gentileza del Dr. Clark E. Corliss.)

das más cerca de la periferia y derivan de las células de la teca interna (lámina 90, figs. 3 y 4, p. 875)

Al comenzar la luteinización del antiguo folículo los vasos sanguíneos y linfáticos de la teca interna proliferan rápidamente hacia la capa granulosa y dentro del cuerpo lúteo se forma una red vascular extensa. Esta estructura muy vascularizada de la corteza ovárica secreta progesterona y estrógenos. Estas hormonas estimulan el crecimiento y la actividad secretora de la mucosa uterina (***endometrio***) con el fin de prepararla para la implantación del cigoto en desarrollo en caso de que se produzca la fecundación.

El cuerpo lúteo de la menstruación se forma cuando no hay fecundación

Si no ocurren la fecundación y la implantación el cuerpo lúteo permanece activo sólo por 14 días; en este caso se llama ***cuerpo lúteo de la menstruación***. Cuando no hay gonadotrofina coriónica humana (hCG) ni otras luteotrofinas el ritmo de secreción de progestágenos y de estrógenos declina y el cuerpo lúteo comienza a degenerarse unos 10 a 12 días después de la ovulación.

El cuerpo lúteo se degenera y sufre una involución lenta con el embarazo o la menstruación. Las células se llenan de lípidos, disminuyen de tamaño y sufren autólisis. Una cicatriz blanquecina, el ***cuerpo albicans***, aparece conforme se acumula un material intercelular hialino entre las células del antiguo cuerpo lúteo en degeneración (*fig. 23.13*). El cuerpo albicans se hace cada vez más profundo en la corteza ovárica y desaparece lentamente en un período de varios meses.

Capacitación y fecundación

Durante la capacitación los espermatozoides maduros adquieren la capacidad de fecundar el oocito

Luego de su maduración en el epidídimo los esper-



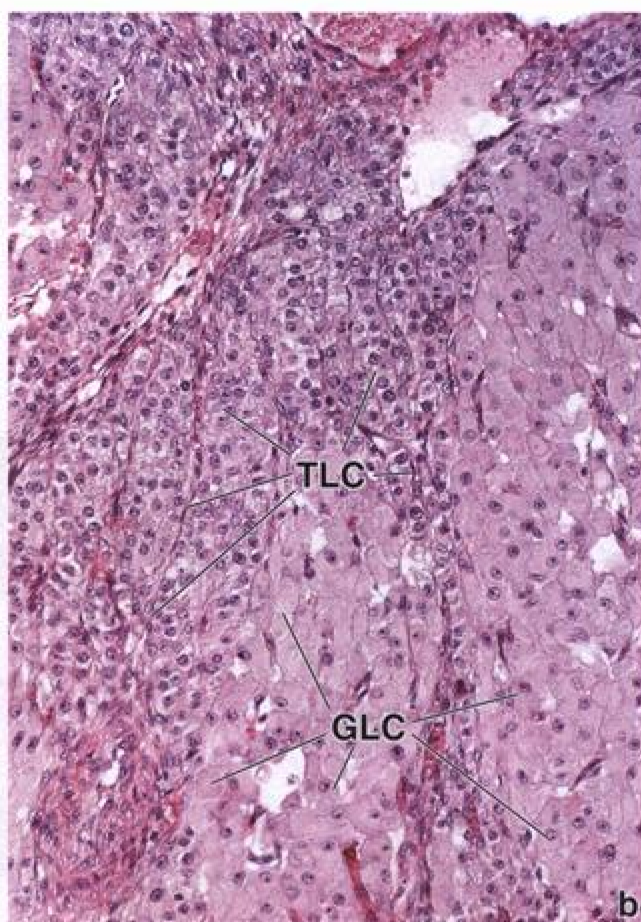


FIGURA 23.11. Microfotografías de un cuerpo lúteo humano. a. El cuerpo lúteo se forma a partir de la pared folicular colapsada que contiene las células de la granulosa y las células tecales. La células luteínicas de la granulosa (granulosoluteínicas) forman una capa plegada gruesa alrededor de la antigua cavidad folicular (*Cav*). Dentro de los pliegues hay células de la teca interna (*flechas*). 12 ×. **b.** En esta microfotografía se ve la pared del cuerpo lúteo con más aumento. La acumulación celular principal está compuesta por células luteínicas de la granulosa (*GLC*). Estas células poseen un núcleo esferoidal grande y una cantidad abundante de citoplasma. Las células luteínicas de la teca (tecoluteínicas) (*TLC*) también tienen un núcleo esferoidal pero el tamaño celular es mucho menor que el de las células luteínicas de la granulosa. 240 ×.

matozoides tienen que activarse dentro del aparato genital femenino. Durante este proceso de activación, llamado ***capacitación***, en el espermatozoide ocurren cambios estructurales y funcionales que aumentan su afinidad de unión a receptores de la membrana pelúcida. El éxito de la capacitación es confirmado por la ***hiperactivación*** de los espermatozoides, que se manifiesta por un patrón de batido vigoroso, como de látigo, de sus flagelos.

La capacitación comprende varias modificaciones bioquímicas en el espermatozoide y su membrana plasmática, a saber:

- Aumento de la actividad de la adenilato ciclasa que conduce a una concentración elevada de cAMP.
- Aumento del ritmo de la fosforilación de tirosina (la medición de la fosforilación tirosínica se usa en la práctica clínica como marcador bioquímico de capacitación).
- Activación de canales de Ca^{2+} que causa un aumento de la concentración intracelular de este catión.
- Liberación de glucoconjugados de líquido seminal de la superficie de la cabeza del espermatozoide. Estos glucósidos superficiales (también llamados factores de discapacitación) añadidos durante la maduración de los espermatozoides en el epidídimo inhiben la unión a los receptores de la membrana pelúcida.
- Modificación extensa de la membrana plasmática por la extracción del colesterol (el inhibidor predominante de la capacitación) y la redistribución de los fosfolípidos y las moléculas de carbohidrato.

La fecundación ocurre normalmente en la ampolla de la trompa uterina

Por lo general sólo algunos centenares de los millones de espermatozoides que hay en el semen eyaculado alcanzan el sitio de la fecundación, que típicamente es la ampolla de la trompa uterina. A su llegada el

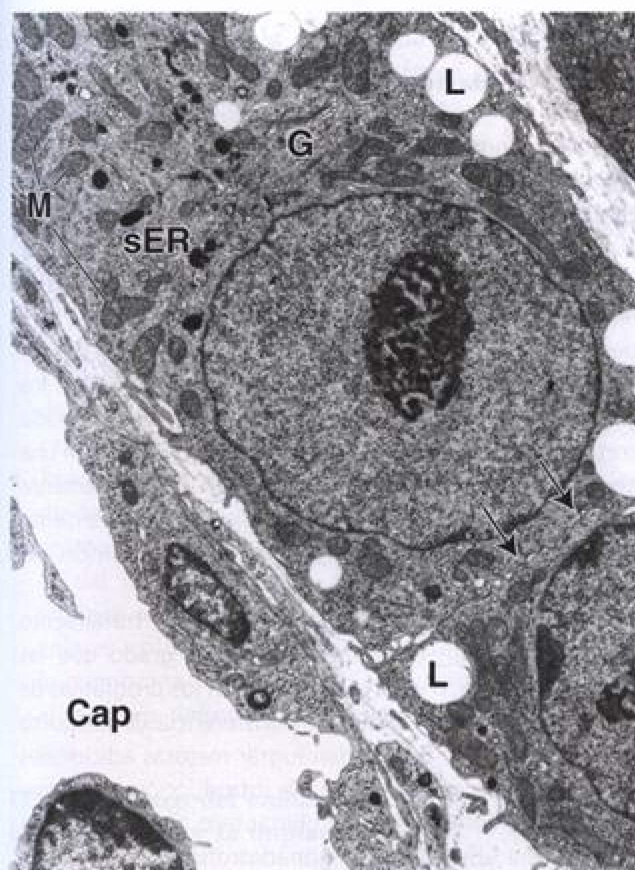


FIGURA 23.12. Microfotografía electrónica de células luteínicas de la teca de un cuerpo lúteo de simio. En esta etapa inicial de la implantación (día 10,5 de la gestación) se acumulan cuerpos densos limitados por membrana cerca del aparato de Golgi (*G*); la mayor parte del citoplasma está repleta de túbulos del retículo endoplasmático liso (sER), inclusiones lipídicas (*L*) y mitocondrias (*M*). Obsérvense el capilar (*Cap*) y las membranas celulares muy juntas de las células luteínicas de la teca (*flechas*). 10 000 ×. (Gentileza de la Dra. Carolynn B. Booher.)

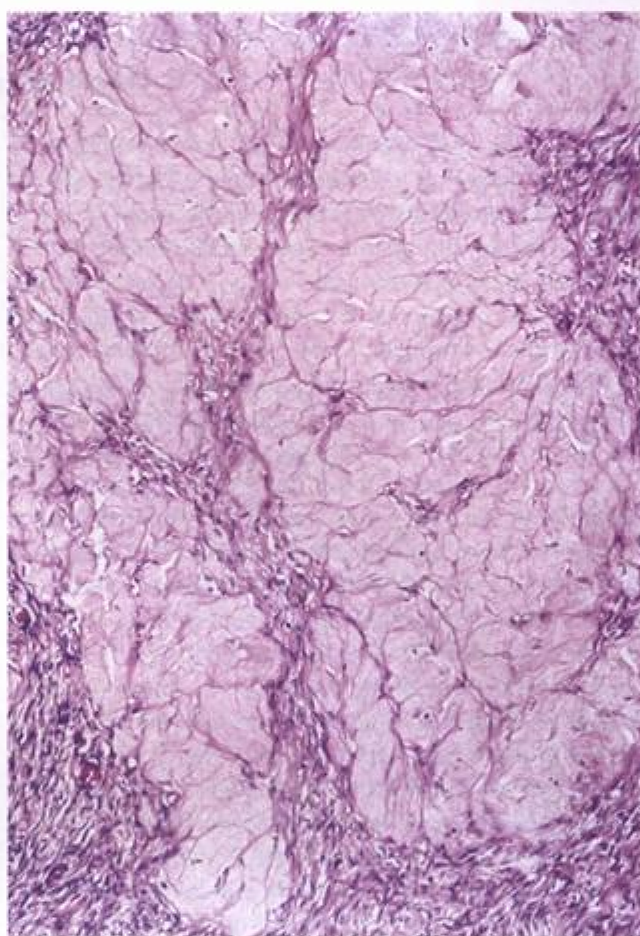


FIGURA 23.13. Microfotografía del cuerpo albicans de un ovario humano. Entre las células en degeneración del antiguo cuerpo lúteo aparece una gran cantidad de material hialino. El cuerpo albicans está rodeado por la estroma ovárica. 125 ×.

espermatozoide se encuentra con el oocito secundario rodeado por la corona radiante. Los espermatozoides tienen que penetrar en la corona radiante para llegar hasta la membrana pelúcida. Aunque varios de ellos pueden penetrar en la corona radiante y la membrana pelúcida, sólo uno completa el proceso de la fecundación. La capacitación es completa cuando los espermatozoides se pueden unir a los receptores de la membrana pelúcida. Esta unión desencadena la ***reacción acrosómica*** en la cual las enzimas (sobre todo hialuronidasas) liberadas desde el acrosoma permiten que un solo espermatozoide penetre en la membrana pelúcida. La penetración se logra a través de la proteólisis limitada de la membrana pelúcida por delante del espermatozoide hipermóvil que avanza.

Después de penetrar en la membrana pelúcida el espermatozoide entra en el espacio perivitelino que hay entre esa membrana y la membrana plasmática del oocito (oolema). Allí la membrana plasmática del espermatozoide se fusiona con el oolema y el núcleo de la cabeza del gameto del varón finalmente se introduce en el oocito para formar el ***pronúcleo masculino***, que contiene los 23 cromosomas paternos. Luego de la fusión de los dos pronúcleos el ***cigoto*** resultante, con su complemento diploide ($2n$) de 46 cromosomas, sufre una división mitótica o primera segmentación. Esta etapa de dos células señala el comienzo del desarrollo embrionario.

Varios espermatozoides pueden penetrar en la membrana pelúcida pero sólo uno completa el proceso de la fecundación

Una vez que el espermatozoide fecundante penetra en el ooplasma ocurren por lo menos tres tipos de reacciones posteriores a la fusión para impedir que otros espermatozoides entren en el oocito secundario (polispermia). Estas reacciones comprenden:

Recuadro 23.2 Correlación clínica: fecundación in vitro

Hay varias indicaciones para la fecundación in vitro (FIV) pero la principal es la infertilidad causada por una lesión tubárica bilateral no corregible con cirugía o por la falta de las trompas uterinas. Para inducir el desarrollo y la maduración de múltiples folículos las mujeres seleccionadas para un proceso de FIV son sometidas a una hiperestimulación controlada de los ovarios. La hiperestimulación se logra con tratamientos hormonales diferentes en los que se usan gonadotrofinas menopáusicas humanas y citrato de clomifeno (Serophene) con FSH o sin ella.

Los oocitos preovulatorios maduros se extraen de los folículos de de Graaf por aspiración transvaginal o aspiración percutánea guiada por ecografía o laparoscopia. Antes de la inseminación los oocitos se preincuban en un medio especializado con complementos séricos por un lapso determinado por su etapa de madurez.

El semen obtenido se coloca en un medio especial. Luego se añaden los oocitos al medio con el semen para que ocurra la fecundación. Doce a 16 horas más tarde los oocitos se examinan con el microscopio de interferencia diferencial para ver si hay pronúcleos femeninos y masculinos, lo que indica el éxito de la fecundación (*fig. 23.14a*). En esta etapa el oocito fecundado puede congelarse para procedimientos de FIV futuros. En general se fecunda el 80% de los oocitos maduros cultivados in vitro.

En este momento el producto de la concepción se transfiere por 24 a 48 horas a un medio de crecimiento especial, donde se permite que crezca hasta la etapa de cuatro a seis células (*fig. 23.14b*). Luego, en el tercero o cuarto día posterior a la aspiración inicial del oocito se transfieren varios productos al interior del útero a través de la vagina y el conducto endocervical. Antes de la transferencia del producto de la concepción el útero ha sido preparado para recibirlo mediante la administración de las hormonas adecuadas. Por lo tanto, los que serán los embriones se colocan en un útero que ha sido preparado con hormonas para lograr las condiciones reinantes en una implantación normal (véase pág. 852). Inmediatamente después de la transferencia suele iniciarse el tratamiento intensivo con progesterona para simular la función del cuerpo lúteo del embarazo.

En los últimos años los protocolos de tratamiento existentes se han optimizado hasta tal grado que las tasas de embarazo y parto exitosos con los programas de FIV han superado el 30% por transferencia de producto de la concepción. Se podrían lograr mejoras adicionales en las tasas de embarazo con la introducción de fármacos nuevos, como FSH recombinante o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), que permitieran un tratamiento hormonal individualizado. Por otro lado, la generación de embarazos múltiples, que es la complicación principal de la FIV, podría limitarse al reducir la cantidad de productos de la concepción transferidos.



FIGURA 23.14. Etapas iniciales del desarrollo embrionario humano. a. Esta imagen, obtenida con el microscopio de interferencia equipado con óptica de Nomarski, muestra un oocito humano fecundado con dos pronúcleos. El cigoto se desarrolla luego de la fusión de ambos pronúcleos, el femenino y el masculino. El núcleo resultante contendrá un complemento diploide de 46 cromosomas. 400 ×. **b.** En esta imagen se muestra un embrión humano de 48 horas de vida que crece en un medio de cultivo especial. En esta etapa el producto de la concepción está compuesto por cuatro células. En los procedimientos de FIV, el producto de la concepción suele transferirse a la cavidad uterina en esta etapa. 400 ×. (Gentileza del Dr. Peter Fehr.)

- *Bloqueo rápido de la polispermia.* Una despolarización intensa y prolongada (de hasta 1 minuto) del oolema produce un bloqueo eléctrico temporal de la polispermia.
- *Reacción cortical.* Los cambios de polaridad del oolema desencadenan la liberación de Ca^{2+} desde depósitos ooplasmáticos. El Ca^{2+} propaga una onda de reacción cortical en la que los gránulos corticales se desplazan hacia la superficie y se fusionan con el oolema, lo que lleva a un aumento temporal de la extensión superficial del óvulo y a la reorganización de la membrana. El contenido de los gránulos corticales se libera en el espacio perivitelino.
- *Reacción de zona.* Las enzimas (proteasas) liberadas de los gránulos corticales no sólo degradan los receptores glucoproteicos de la membrana plasmática del oocito que fijan espermatozoides sino que también forman la ***barrera perivitelina*** al establecer enlaces cruzados entre proteínas de la superficie de la membrana pelúcida. Este acontecimiento produce el bloqueo definitivo y permanente de la polispermia.

El cuerpo lúteo del embarazo se forma después de la fecundación y la implantación

Si se producen la fecundación y la implantación, el cuerpo lúteo aumenta de tamaño para formar el ***cuerpo lúteo del embarazo***. La existencia y la función del cuerpo lúteo dependen de una combinación de secreciones paracrinas y endocrinas que en conjunto se conocen como ***luteotrofinas***.

Las luteotrofinas paracrinas son producidas localmente por el ovario y comprenden:

- *Estrógenos*
- *IGF-I e IGF-II*

Las luteotrofinas endocrinas son producidas a distancia de su órgano diana (el cuerpo lúteo) y comprenden:

- ***hCG***, secretada por el trofoblasto del corion, que estimula el cuerpo lúteo e impide su degeneración.
- ***LH*** y ***prolactina***, ambas secretadas por la hipófisis.
- ***Insulina***, producida por el páncreas.

Las concentraciones elevadas de progesterona, producida a partir del colesterol por el cuerpo lúteo, bloquean el desarrollo cíclico de los folículos ováricos. En las etapas iniciales del embarazo el cuerpo lúteo mide 2 a 3 cm y por ende ocupa la mayor parte del ovario. Su función comienza a declinar gradualmente después de 8 semanas de gestación, aunque persiste durante todo el embarazo. Si bien el cuerpo lúteo permanece activo, la cantidad de estrógenos y progestágenos que produce la placenta a partir de precursores maternos y fetales es suficiente para hacerse cargo de la función del cuerpo lúteo después de 6 semanas de gestación. En el suero puede detectarse hCG apenas 6 días después de la concepción y en la orina esta hormona aparece entre los 10 y los 14 días de embarazo. La detección de hCG en la orina es el fundamento de la mayor parte de las pruebas de embarazo.

Atresia

La mayoría de los folículos ováricos se pierden a través de la atresia mediada por la apoptosis de las células de la granulosa

Como ya se mencionó, muy pocos de los folículos que inician su diferenciación en el ovario del embrión habrán de completar su maduración. La mayoría de los folículos se degeneran y desaparecen a través de un proceso llamado ***atresia folicular ovárica***. La atresia es mediada por la apoptosis de las células de la granulosa. Una gran cantidad de folículos se atrofian durante el desarrollo fetal, las primeras etapas de la vida posnatal y la pubertad. Después de la pubertad comienzan a madurar grupos de folículos durante cada ciclo menstrual; lo normal es que un solo folículo complete su maduración. En la actualidad se cree que la atresia es un mecanismo por el cual unos cuantos folículos se estimulan para mantener su desarrollo a través de la muerte programada de los otros folículos. Así, un folículo puede sufrir atresia en cualquier etapa de su maduración. El proceso se torna más complejo a medida que el folículo avanza hacia la maduración.

En la atresia de los folículos primordiales y de los folículos en crecimiento pequeños el oocito inmaduro reduce su tamaño y se degenera; en las células de la granulosa ocurren alteraciones similares. Los ***folículos atrésicos*** se retraen y por último desaparecen de la estroma del ovario a causa de la repetición de episodios de apoptosis y fagocitosis de las células de la granulosa (lámina 89, fig. 3, p. 873). A medida que las células se reabsorben y desaparecen las células de la estroma circundantes migran al espacio que antes ocupaba el folículo, con lo que se borra todo rastro de su existencia.

En la atresia de los folículos en crecimiento grandes la degeneración del oocito maduro se retrasa y parece ocurrir secundariamente a alteraciones degenerativas de la pared folicular (lámina 89, fig. 4, p. 873). Este retraso indica que una vez que el oocito ha alcanzado su madurez y competencia ya no es sensible a los mismos estímulos que inician la atresia de las células de la granulosa. Los cambios foliculares comprenden los siguientes acontecimientos secuenciales:

- Iniciación de la apoptosis en las células de la granulosa, lo que es indicado por el cese de las mitosis y

Recuadro 23.3 Consideraciones funcionales: resumen de la regulación hormonal del ciclo ovárico

Durante cada ciclo menstrual el ovario atraviesa por cambios cíclicos que comprenden dos fases:

- Fase folicular
- Fase luteínica

La ovulación ocurre entre las dos fases (*fig. 23.15*).

La ***fase folicular*** comienza con el desarrollo de una pequeña cantidad de folículos primarios (10 a 20) bajo la influencia de la FSH y la LH. Durante los primeros 8 a 10 días del ciclo la FSH es la hormona principal que influye sobre el crecimiento de los folículos. Estimula las células de la granulosa y de la teca, que comienzan a secretar hormonas esteroides, sobre todo estrógenos, hacia la luz folicular. Al final de la fase folicular, antes de la ovulación, la concentración de progesterona empieza a aumentar por efecto de la LH. Los estrógenos siguen acumulándose en la luz folicular y por último alcanzan una concentración que permite que el folículo se independice de la FSH para su crecimiento y desarrollo continuos. La cantidad de estrógenos en la sangre circulante inhibe la producción adicional de FSH por la adenohipófisis. La ovulación es inducida por un aumento vertiginoso de la concentración de LH que ocurre al mismo tiempo que un aumento más leve de la concentración de FSH.

La ***fase luteínica*** se inicia inmediatamente después de la ovulación, mientras las células de la granulosa y de la teca del folículo roto sufren una transformación morfológica rápida para formar el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo secreta estrógenos y una gran cantidad de progesterona. Bajo la influencia de ambas hormonas, pero sobre todo de la progesterona, el endometrio comienza su fase secretora, que es indispensable para la preparación del útero para la implantación en caso del que el óvulo sea fecundado. La LH parece tener a su cargo el desarrollo y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual. Si no hay fecundación el cuerpo lúteo se degenera en unos cuantos días conforme disminuyen las concentraciones hormonales. Si ocurre la fecundación, el cuerpo lúteo se mantiene y continúa secretando progesterona y estrógenos. La hCG, que inicialmente es sintetizada por el producto de la concepción y luego por la placenta, estimula al cuerpo lúteo y lo mantiene durante al embarazo.

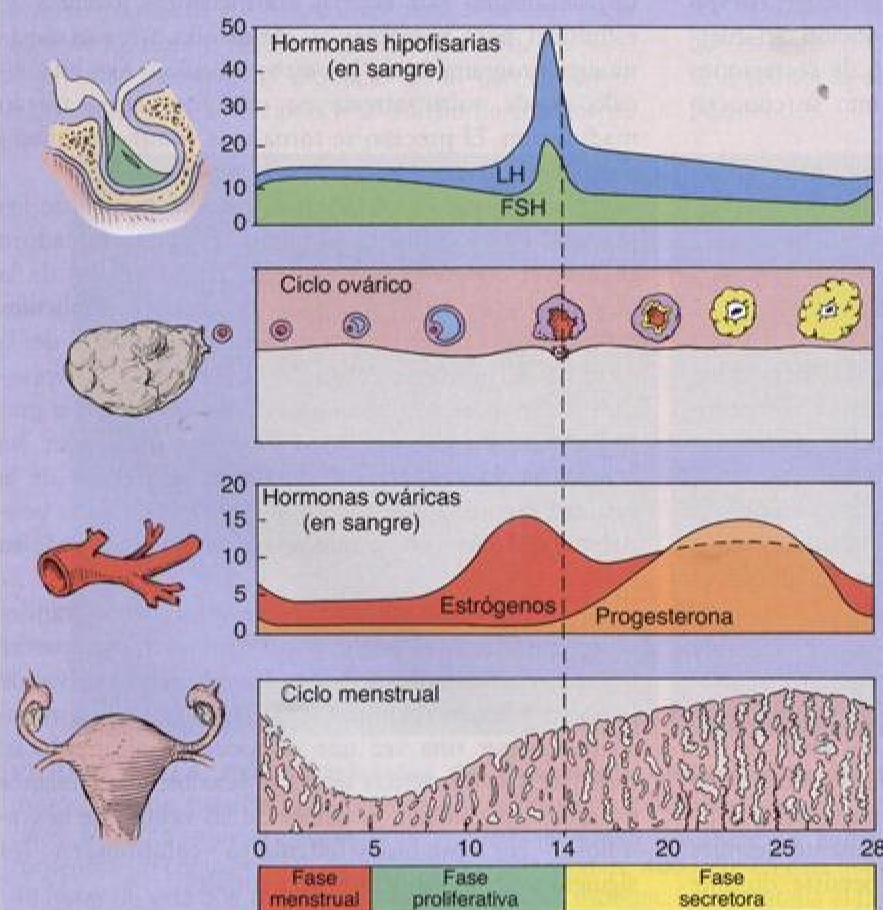


FIGURA 23.15. Relación entre los fenómenos morfológicos y fisiológicos que ocurren durante el ciclo menstrual. Este diagrama ilustra la relación de los cambios morfológicos del endometrio y el ovario con la concentración sanguínea de las hormonas hipofisarias y ováricas durante el ciclo menstrual. Las concentraciones plasmáticas de las hormonas hipofisarias y ováricas están indicadas en unidades arbitrarias. *LH,* hormona luteinizante; *FSH,* hormona foliculoestimulante.

la expresión de endonucleasas y otras enzimas hidrolíticas en esas células.
- Invasión de la capa granulosa por neutrófilos y macrófagos.
- Invasión de la capa granulosa por lengüetas de tejido conjuntivo vascularizado.
- Exfoliación de las células de la granulosa dentro del antro folicular.
- Hipertrofia de las células de la teca interna.
- Colapso del folículo conforme continúa la degeneración.
- Invasión de la cavidad del folículo por tejido conjuntivo.

Algunos estudios recientes indican que varios productos génicos regulan el proceso de la atresia folicular. Uno de esos productos es la ***proteína nerviosa inhibidora de la apoptosis*** (***NAIP***) inducida por gonadotrofinas, que inhibe y retarda las alteraciones apoptósicas en la célula de la granulosa. La expresión del gen de la NAIP ocurre en todas las etapas del folículo en crecimiento pero falta en los folículos que sufren atresia. Una concentración elevada de gonadotrofinas inhibe la apoptosis en los folículos ováricos porque aumenta la expresión de NAIP en los ovarios.

El oocito sufre las alteraciones típicas asociadas con la degeneración y la autólisis y los restos son fagocitados por macrófagos invasores. La membrana pelúcida, que es resistente a las alteraciones autolíticas que ocurren en las células asociadas con ella, se pliega y se colapsa mientras se desintegra con lentitud dentro de la cavidad del folículo. Los macrófagos del tejido conjuntivo participan en la fagocitosis de la membrana pelúcida y de los restos de las células en degeneración. La membrana basal, que separa las células de la granulosa de las células de la teca interna, puede desprenderse de las células foliculares y aumentar su espesor para formar una capa hialina ondulada que recibe el nombre de ***membrana vítrea***. Esta estructura es característica de los folículos en las etapas finales de la atresia.

En algunos folículos atrésicos se produce un agrandamiento de las células de la teca interna. Estas células son similares a las células luteínicas de la teca y se organizan en cordones radiales separados por tejido conjuntivo en el que se desarrolla una red capilar extensa. Estos folículos atrésicos, que se parecen a un cuerpo lúteo antiguo, se denominan ***cuerpos lúteos atrésicos***.

La glándula intersticial surge de la teca interna del folículo atrésico

Conforme continúa la degeneración de los folículos atrésicos en el centro de la masa celular aparece una cicatriz con estrías hialinas lo que le da el aspecto de un cuerpo albicans pequeño. Esta estructura desaparece cuando la estroma ovárica invade el folículo en degeneración. En los ovarios de varios mamíferos los cordones de células luteínicas no se degeneran de inmediato sino que se fragmentan y se dispersan en la estroma. Estos cordones celulares forman la ***glándula intersticial*** del ovario y producen hormonas esteroides. El desarrollo de la glándula intersticial es muy extenso en las especies animales que tienen muchas crías en cada parto.

En el ovario humano hay relativamente poca cantidad de células intersticiales, que son más abundantes en el primer año de vida y durante las fases iniciales de la pubertad, lo que concuerda con los momentos de más atresia folicular. En la menarca se produce la involución de las células intersticiales; en consecuencia, son pocas las que quedan durante la vida fértil y la menopausia. Se ha afirmado que en los seres humanos las células intersticiales representan una fuente importante de estrógenos que influyen sobre el crecimiento y el desarrollo de los órganos sexuales secundarios en los comienzos de la pubertad. En otras especies se ha comprobado que las células intersticiales producen progesterona.

En el hilio del ovario humano están las llamadas ***células hiliares ováricas*** asociadas con estructuras vasculares y fibras nerviosas amielínicas. Estas células, que parecen estar estructuralmente relacionadas con las células intersticiales del testículo, contienen ***cristales de Reinke***. Aparentemente las células hiliares responden a los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo y en los comienzos de la menopausia. El resultado de las investigaciones indica que las células hiliares secretan andrógenos; la hiperplasia o los tumores que se asocian con estas células suelen producir masculinización.

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

La irrigación sanguínea de los ovarios tiene dos orígenes diferentes: las arterias ováricas y las arterias uterinas

Las ***arterias ováricas*** son ramas de la aorta abdominal que llegan a los ovarios a través de los ligamentos lumboováricos (ligamentos suspensorios) y constituyen la fuente principal de sangre oxigenada para los ovarios y las trompas uterinas. Estas arterias se anastomosan con la segunda fuente de sangre para los ovarios, las ***ramas ováricas de las arterias uterinas***, que se originan en las arterias ilíacas internas. Vasos bastante grandes que surgen de esta región de anastomosis atraviesan el mesoovario y se introducen en el hilio ovárico. Se llaman ***arterias helicinas*** porque se ramifican y se enrollan al pasar a la médula ovárica (véase fig. 23.2).

Las arterias están acompañadas por venas que forman un plexo, denominado ***plexo pampiniforme***, al abandonar el órgano por el hilio. Los componentes del plexo se reúnen para formar la vena ovárica.

En la región cortical del ovario las redes de vasos linfáticos de las capas tecales rodean los grandes folículos en desarrollo y los folículos atrésicos así como los cuerpos lúteos. Los vasos linfáticos siguen el trayecto de las arterias ováricas conforme ascienden hacia los ganglios linfáticos paraaórticos en la región lumbar.

Inervación

Los ovarios están inervados por el plexo ovárico autónomo

Las fibras nerviosas sensitivas y autónomas que inervan el ovario forman parte sobre todo del plexo ovárico. Aunque está claro que el ovario recibe fibras simpáticas y parasimpáticas, poco se sabe acerca de su distribución real. En la médula hay grupos dispersos de células ganglionares parasimpáticas. Las fibras nerviosas siguen las arterias en su paso por la médula y la corteza ováricas e inervan el músculo liso de las paredes vasculares. Las fibras nerviosas asociadas con los folículos ováricos no perforan su lámina basal. En la estroma hay terminaciones nerviosas sensitivas dispersas. Las fibras sensitivas envían impulsos a través del plexo ovárico que alcanzan los ganglios raquídeos de los primeros nervios lumbares. Por consiguiente, el dolor ovárico es referido en la distribución cutánea de estos nervios raquídeos.

Durante la ovulación alrededor del 45% de las mujeres padecen el dolor de la mitad del ciclo (el famoso "Mittelschmerz" de las comunidades de habla alemana). Este dolor suele describirse como un dolor sordo en la región abdominal inferior que dura desde unos pocos minutos hasta 24 horas y a menudo se acompaña de una metrorragia (hemorragia uterina) leve. Se cree que está relacionado con la contracción de células musculares lisas en el ovario y en sus ligamentos. Estas contracciones se producen en respuesta a un aumento de la concentración de prostaglandina $F_{2\alpha}$ mediado por el aumento masivo de la concentración de LH coincidente con la ovulación.

TROMPAS UTERINAS

Las *trompas uterinas* u *oviductos* son órganos pares con forma de tubo que se extienden bilateralmente desde el útero hasta los ovarios (véase fig. 23.1). También llamados *trompas de Falopio*, estos órganos tubulares transportan el óvulo desde el ovario hasta el útero y proveen el ambiente necesario para la fecundación y el desarrollo inicial del cigoto hasta su etapa de mórula. Uno de los extremos de la trompa está junto a un ovario y se abre hacia la cavidad peritoneal; el otro extremo se comunica con la cavidad uterina.

Cada trompa uterina, que mide aproximadamente 10 a 12 cm, puede dividirse en cuatro segmentos macroscópicos:

- El *infundíbulo* o *pabellón* es el segmento tubárico con forma de embudo que está junto al ovario. En su extremo distal se abre hacia la cavidad peritoneal, mientras que el extremo proximal se continúa con la ampolla. El borde libre del infundíbulo tiene prolongaciones largas y delgadas, llamadas *fimbrias* o *franjas*, que se extienden hacia el ovario.
- La *ampolla* es el segmento más largo, constituye alrededor de los dos tercios de la longitud tubárica total y es el sitio en el que se produce la fecundación.
- El *istmo* es el segmento medial estrecho de la trompa que es contiguo al útero.
- La *porción intramural* o *uterina*, de alrededor de 1 cm de largo, está dentro de la pared del útero y se abre en la cavidad uterina.

La pared de la trompa uterina está compuesta por tres capas

La pared de la trompa uterina se parece a la pared de otras vísceras huecas y está compuesta por una capa serosa externa, una capa muscular intermedia y una capa mucosa interna. No obstante, la submucosa falta.

- La *serosa* o peritoneo visceral es el estrato más externo de la trompa uterina y consiste en un mesotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo.
- La *muscular*, en la mayor parte de su longitud, está organizada en una capa circular interna bastante gruesa y una capa longitudinal externa más fina. El límite entre estas dos capas suele ser poco nítido.
- La *mucosa*, que es el revestimiento interno de la trompa uterina, tiene pliegues longitudinales bastante finos que se proyectan dentro de la luz tubárica en toda su longitud. Los pliegues son más abundantes y complejos en la ampolla (*fig. 23.16* y lámina 91, p. 877) y se tornan más pequeños en el istmo.

El revestimiento epitelial de la mucosa consiste en un epitelio simple cilíndrico compuesto por dos tipos de células, ciliadas y no ciliadas (*fig. 23.16b*), que representan estados funcionales diferentes de un solo tipo celular.

- Las *células ciliadas* son muy abundantes en el infundíbulo y la ampolla. El batir de los cilios está dirigido hacia el útero.
- Las *células no ciliadas* son secretoras y producen el líquido que contiene sustancias nutritivas para el óvulo.

Las células epiteliales sufren hipertrofia cíclica durante la fase folicular y atrofia durante la fase lútea en respuesta a los cambios de las concentraciones hormonales, en particular de los estrógenos. Además, la relación entre células ciliadas y células no ciliadas se modi-

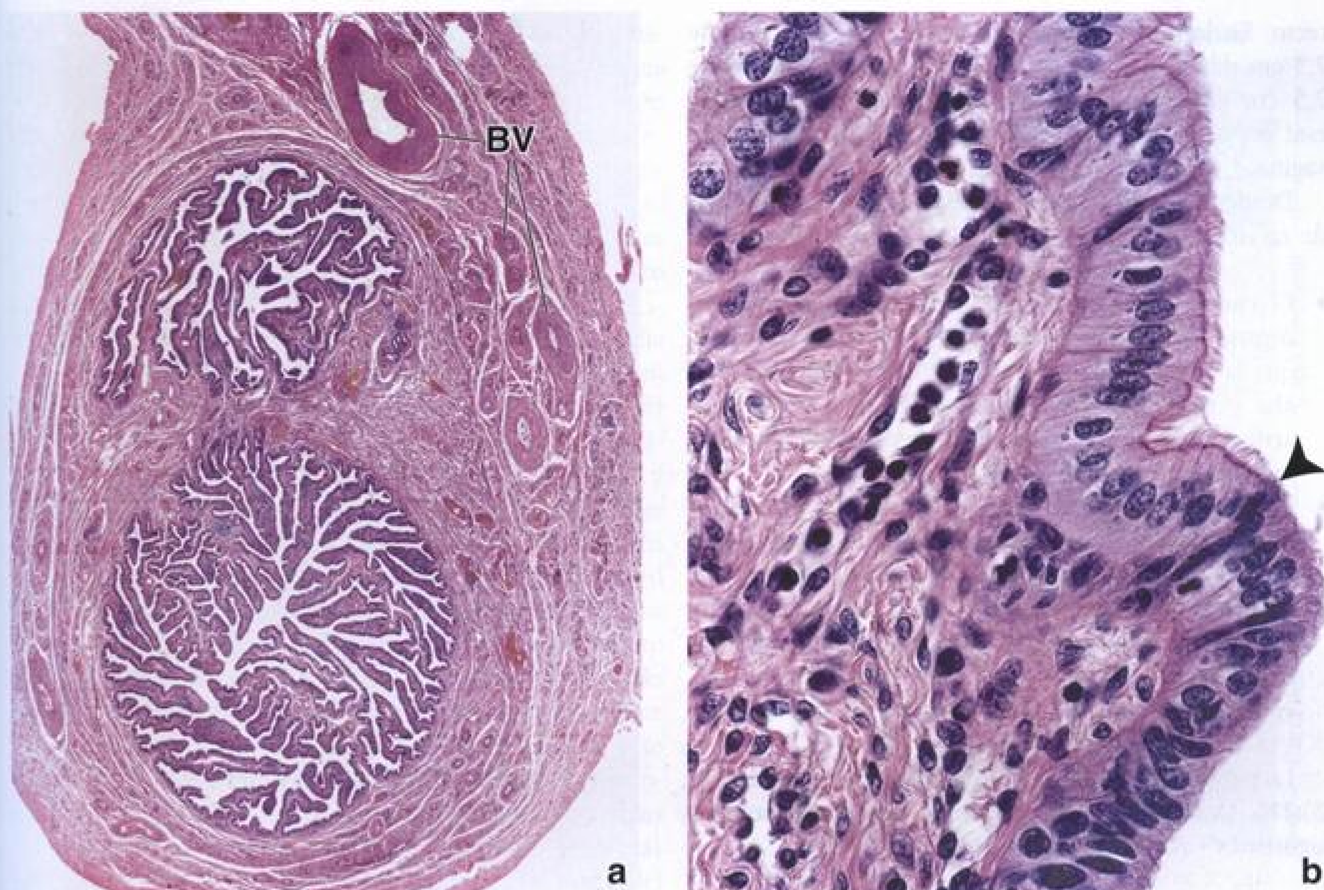


FIGURA 23.16. Microfotografías de una trompa uterina humana. a. Este corte transversal se realizó cerca de la región ampular de la trompa uterina. La mucosa tiene pliegues extensos que se proyectan dentro de la luz tubárica. La muscular está compuesta por una capa interna gruesa de fibras con disposición circular y una capa externa de fibras longitudinales. Obsérvense las diversas ramas de las arterias uterina y ovárica (*BV*) que transcurren a lo largo de la trompa uterina. 16 ×. **b.** La superficie interna de la trompa está revestida por un epitelio simple cilíndrico compuesto por células ciliadas (hacia arriba del punto señalado por la *punta de flecha*) y células no ciliadas (hacia abajo de la *punta de flecha*). 640 ×.

fica durante el ciclo hormonal. Los estrógenos estimulan la ciliogénesis y la progesterona aumenta la cantidad de células secretoras. En el momento de la ovulación el epitelio tiene una altura de más o menos 30 μm que luego se reduce a la mitad justo antes de que se inicie la menstruación.

En la trompa uterina hay transporte bidireccional

La trompa uterina ejecuta movimientos activos poco antes de la ovulación que determinan que las fimbrias entren en contacto estrecho con el ovario y se ubiquen sobre la región de la superficie ovárica donde ocurrirá la rotura para la expulsión del oocito. Una vez que este se libera las células ciliadas del infundíbulo lo "barren" hacia el orificio tubárico y así impiden que caiga en la cavidad peritoneal. El oocito se desplaza a lo largo de la trompa impulsado por las contracciones peristálticas de esta. Los mecanismos por los cuales los espermatozoides y el oocito se desplazan en sentidos opuestos aún no se conocen bien. Los resultados de las investigaciones indican que tanto el movimiento ciliar como la actividad muscular peristáltica participan en la traslación del oocito. Por otro lado, el movimiento de los espermatozoides es demasiado rápido para poder explicarse sólo por su movilidad intrínseca. La fecundación suele ocurrir en la ampolla, cerca del límite con el istmo. El huevo permanece en la trompa por unos 3 días antes de pasar al útero. Varias situaciones que alteran la integridad del sistema de transporte tubárico (inflamación, uso de dispositivos intrauterinos, manipulación quirúrgica, ligadura tubárica) pueden causar un embarazo ectópico y por lo tanto tienen importancia clínica.

■ ÚTERO

El útero recibe la mórula en proliferación rápida que proviene de la trompa uterina. Todo crecimiento embrionario y fetal ulterior ocurre en el útero, que sufre cambios asombrosos en cuanto a tamaño y desarrollo. El útero humano es un órgano hueco con forma de pera que está ubicado en la pelvis entre la vejiga y el

recto. En la mujer nulípara pesa de 30 a 40 g y mide 7,5 cm de largo, 5 cm de ancho en su parte superior y 2,5 cm de espesor. Su luz, que también es aplanada, está en continuidad con la de las trompas y la de la vagina.

Desde el punto de vista anatómico el útero se divide en dos regiones:

- El *cuerpo*, que es la porción superior grande del órgano. La superficie anterior es casi plana, mientras que la superficie posterior es convexa. La parte más alta y redondeada del cuerpo que se expande por arriba de la desembocadura de las trompas uterinas recibe el nombre de ***fondo uterino***.
- El ***cuello*** o ***cérvix***, que es la porción inferior angosta del útero separada del cuerpo por un ***istmo*** (véase fig. 23.1). La luz del cérvix (***conducto endocervical***) posee dos estrechamientos, uno en cada extremo, que se llaman ***orificio cervical interno*** (que comunica con la cavidad del cuerpo uterino) y ***orificio cervical externo*** (que comunica con la luz vaginal).

La pared uterina está compuesta por tres capas (*fig. 23.17*). Desde la luz hacia afuera esas capas son las siguientes:

- ***Endometrio***, que es la mucosa del útero.
- ***Miometrio***, que es la capa muscular gruesa. El miometrio está en continuidad con la capa muscular de las trompas uterinas y de la vagina. Las fibras musculares lisas también se extienden dentro de los ligamentos fijados al útero.
- ***Perimetrio***, que es la capa serosa externa o la cubierta peritoneal visceral del útero. El perimetrio se continúa con el peritoneo pélvico y abdominal y está compuesto por un mesotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo laxo. Debajo del mesotelio suele ser prominente una capa de tejido elástico. El perimetrio cubre toda la superficie posterior del útero pero sólo una parte de su superficie anterior. El resto de la superficie anterior está tapizado por tejido conjuntivo que forma una adventicia.

Tanto el miometrio como el endometrio sufren cambios cíclicos mensuales cuya finalidad es preparar el útero para la implantación de un embrión. Estos cambios constituyen el ciclo menstrual. Si se implanta un embrión el ciclo se detiene y ambas capas sufren un crecimiento y una diferenciación considerables durante el embarazo (que se comenta más adelante).

El miometrio forma un sincitio estructural y funcional

El miometrio es el estrato más grueso de la pared uterina y está compuesto por tres capas de músculo liso de límites mal definidos:

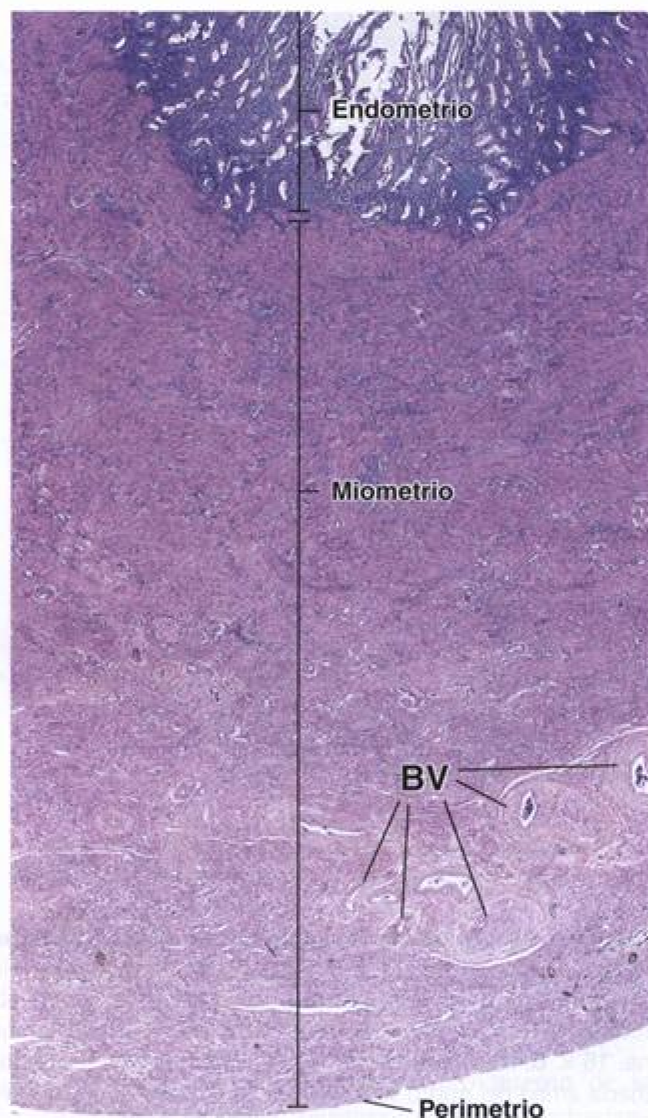


FIGURA 23.17. Microfotografía de un corte sagital de útero humano. En este corte aparecen las tres capas de la pared uterina: el endometrio (la capa más interna que tapiza la superficie luminal del útero), el miometrio (la capa intermedia gruesa de músculo liso) y el perimetrio (la capa muy delgada de peritoneo que cubre la superficie externa del útero). La parte más externa del miometrio contiene los vasos sanguíneos (*BV*) mayores que irrigan el útero. 8 ×.

- La ***capa muscular media*** contiene una cantidad abundante de vasos sanguíneos grandes (plexos venosos) y vasos linfáticos y se denomina ***estrato vascular***. Es la capa más gruesa y posee haces musculares lisos entrelazados con orientación circular o espiralada.
- Los haces musculares lisos de las ***capas interna*** y ***externa*** tienen una orientación predominantemente paralela al eje longitudinal del útero.

Al igual que en la mayoría de los órganos huecos de forma redondeada, como la vesícula biliar y la vejiga, la

orientación muscular no es distintiva. Los haces musculares visibles en los cortes histológicos de rutina parecen estar dispuestos al azar. Durante la contracción uterina las tres capas del miometrio actúan en conjunto como un sincitio funcional para expulsar el contenido luminal a través de un orificio estrecho.

En el útero no gestante las células musculares lisas miden unos 50 μm de longitud. Durante el embarazo el útero sufre un agrandamiento enorme. El crecimiento es causado en primer lugar por la hipertrofia de las células musculares lisas existentes (que pueden alcanzar más de 500 μm de largo) y en segundo lugar por el desarrollo de fibras nuevas (hiperplasia) a través de la división de células musculares existentes y la diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas. La cantidad de tejido conjuntivo también aumenta. Conforme progresa el embarazo la pared uterina se torna cada vez más fina a medida que se estira a causa del crecimiento del feto. Luego del parto el útero retorna casi a su tamaño original. Algunas fibras musculares se degeneran pero la mayor parte recupera su tamaño original. Entonces el colágeno producido durante el embarazo para fortalecer el miometrio es degradado enzimáticamente por las células que lo secretaron. La cavidad uterina permanece más grande y la pared muscular más gruesa que antes del embarazo.

Comparado con el cuerpo del útero, el cérvix tiene más tejido conjuntivo y menos músculo liso. Las fibras elásticas abundan en el cérvix pero en el cuerpo del útero sólo aparecen en cantidades apreciables en la capa externa del miometrio.

Durante un ciclo menstrual el endometrio prolifera y luego se degenera

A lo largo de toda la vida fértil el endometrio sufre cambios cíclicos cada mes que lo preparan para la implantación del producto de la concepción y para sustentar el desarrollo embrionario y fetal ulterior. Los cambios de la actividad secretora endometrial durante el ciclo concuerdan con la maduración de los folículos ováricos (véase fig. 23.15). El final de cada ciclo se caracteriza por la destrucción y el esfacelamiento parciales del endometrio, que se acompañan de hemorragia desde los vasos de la mucosa. La eliminación de sangre y restos de tejido por la vagina, que suele durar de 3 a 5 días, se conoce como ***menstruación*** o ***flujo menstrual***. Se considera que el ***ciclo menstrual*** comienza el día que aparece la menstruación.

Durante la vida fértil el endometrio está compuesto por dos capas o estratos que tienen estructura y función diferentes (*fig. 23.18* y lámina 92, p. 879):

- ***Capa*** o ***estrato funcional.*** Esta capa es la parte gruesa del endometrio que se desprende durante la menstruación.

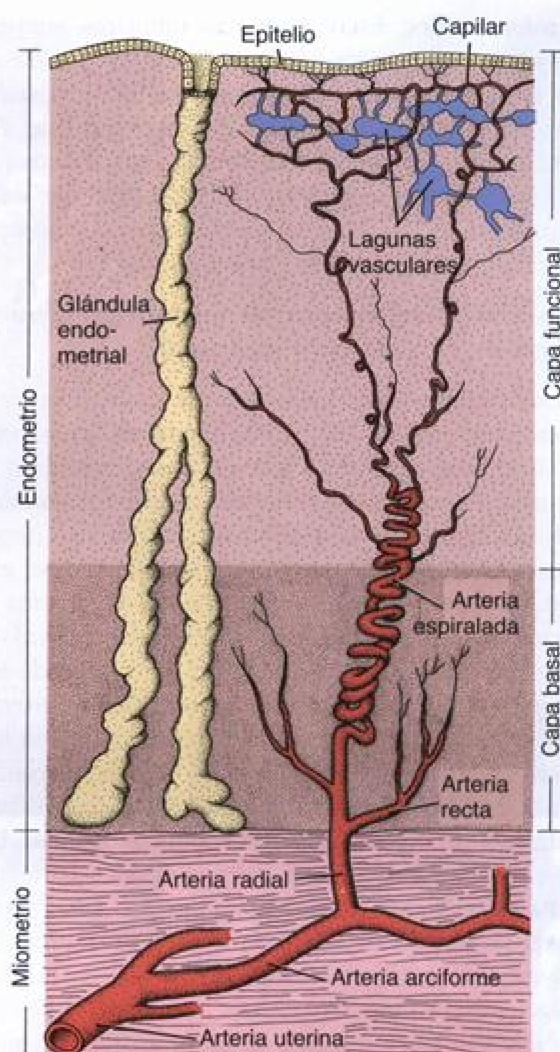


FIGURA 23.18. Diagrama esquemático que ilustra la irrigación sanguínea del endometrio. Las dos capas del endometrio (la capa basal y la capa funcional) están irrigadas por ramas de la arteria uterina. Las arterias espiraladas, que se hallan en el límite entre estas dos capas, se degeneran y se regeneran durante el ciclo menstrual bajo la influencia de la acción de los estrógenos y la progesterona. (Basada en Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.)

- ***Capa*** o ***estrato basal.*** Esta capa se conserva durante la menstruación y es el origen de la regeneración de la capa funcional.

La capa funcional es el estrato que prolifera y se degenera durante el ciclo menstrual

Durante las fases del ciclo menstrual el espesor del endometrio varía de 1 a 6 mm. La superficie endometrial está revestida por un epitelio simple cilíndrico con una mezcla de células secretoras y células ciliadas. El epitelio superficial se invagina en la lámina propia subyacente (***estroma endometrial***) para formar las ***glándu-***

las endometriales. Estas glándulas tubulares simples, que poseen una cantidad menor de células ciliadas, a veces se ramifican en la parte más profunda del endometrio. La estroma endometrial, que parece un mesénquima, es muy celular y contiene una gran abundancia de sustancia fundamental intercelular. Al igual que en la trompa uterina, aquí no hay una submucosa que separe el endometrio del miometrio.

La vasculatura del endometrio también prolifera y se degenera en cada ciclo menstrual

El endometrio posee un sistema de vasos sanguíneos singular (véase fig. 23.18). La arteria uterina da origen a 6 a 10 arterias arciformes que se anastomosan en el miometrio. Ramas de estas arterias (las ***arterias radiales***) llegan a la capa basal del endometrio, donde dan origen a arterias pequeñas (las ***arterias rectas***) que irrigan esta región. La rama principal de la arteria radial continúa su trayecto hacia la superficie endometrial mientras se enrolla para adquirir un aspecto de solenoide, de ahí que reciba el nombre de ***arteria espiralada***. Las arterias espiraladas dan origen a muchas arteriolas que con frecuencia se anastomosan y forman un lecho capilar extenso. Este lecho capilar comprende segmentos dilatados de paredes delgadas que se denominan ***lagunas***. Las lagunas sanguíneas también pueden formar parte del sistema venoso que drena el endometrio. Las arterias rectas y la porción proximal de las arterias espiraladas no se modifican durante el ciclo menstrual. En cambio, la porción distal de las arterias espiraladas, bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona, sufre degeneración y regeneración con cada ciclo menstrual.

Cambios cíclicos durante el ciclo menstrual

Los cambios cíclicos del endometrio durante el ciclo menstrual están representados por las fases proliferativa, secretora y menstrual

El ciclo menstrual es un espectro continuo de etapas evolutivas en la capa funcional del endometrio. En última instancia es controlado por las gonadotrofinas secretadas por la pars distalis de la hipófisis que regulan las secreciones esteroides de los ovarios. El ciclo se repite normalmente cada 28 días, durante los cuales el endometrio atraviesa una secuencia de cambios morfológicos y funcionales. Conviene dividir el ciclo en tres fases sucesivas:

- *Fase proliferativa*, que ocurre al mismo tiempo que la maduración folicular y es afectada por la secreción de los estrógenos ováricos.
- *Fase secretora*, que coincide con la actividad funcional del cuerpo lúteo y es afectada principalmente por la secreción de progesterona.
- *Fase menstrual*, que comienza cuando declina la producción hormonal ovárica al degenerarse el cuerpo lúteo (véase fig. 23.15).

Las fases forman parte de un proceso continuo y no hay una separación brusca entre ellas.

La fase proliferativa del ciclo menstrual está regulada por los estrógenos

Al final de la fase menstrual el endometrio consiste en una fina banda de tejido conjuntivo, de más o menos 1 mm de espesor, que contiene las porciones basales de las glándulas endometriales y los segmentos proximales de las arterias espiraladas (véase fig. 23.18). Este estrato es la capa basal del endometrio; el estrato desprendido durante la menstruación era la capa funcional. La fase proliferativa se inicia por acción de los estrógenos. Las células epiteliales, de la estroma y endoteliales de la capa basal proliferan con rapidez y pueden verse los siguientes cambios:

- Las células epiteliales de la porción glandular basal reconstituyen las glándulas y migran para cubrir la superficie endometrial denudada.
- Las células de la estroma proliferan y secretan colágeno y sustancia fundamental.
- Las arterias espiraladas se alargan conforme se restablece el endometrio; estas arterias están apenas contorneadas y no se extienden hasta el tercio superior del endometrio.

La fase proliferativa continúa hasta 1 día después de la ovulación, que ocurre en el día 14 de un ciclo de 28 días. Al final de esta fase el endometrio ha alcanzado un espesor de unos 3 mm. Las glándulas tienen una luz estrecha y son relativamente rectas, con un aspecto apenas ondulado (*fig. 23.19a*). En la región basal de las células epiteliales hay acumulación de glucógeno. En los cortes histológicos de rutina la extracción del glucógeno durante la técnica de preparación determina que el citoplasma celular basal aparezca vacío.

La fase secretora del ciclo menstrual está regulada por la progesterona

Uno o dos días después de la ovulación y por efecto de la progesterona en la capa funcional del endometrio comienzan a producirse cambios notorios. El endometrio se edematiza y puede llegar a medir de 5 a 6 mm de espesor. Las glándulas crecen y adquieren un aspecto "en tirabuzón" o "en serrucho", al mismo tiempo que sus luces se distienden al acumularse producto de secreción (*fig. 23.19b*). El líquido mucoide producido por el epitelio glandular contiene muchas sustancias nutritivas, en particular glucógeno, que son necesarias para sustentar el desarrollo en caso de que ocurra la implantación. Ahora las mitosis son infrecuentes. El

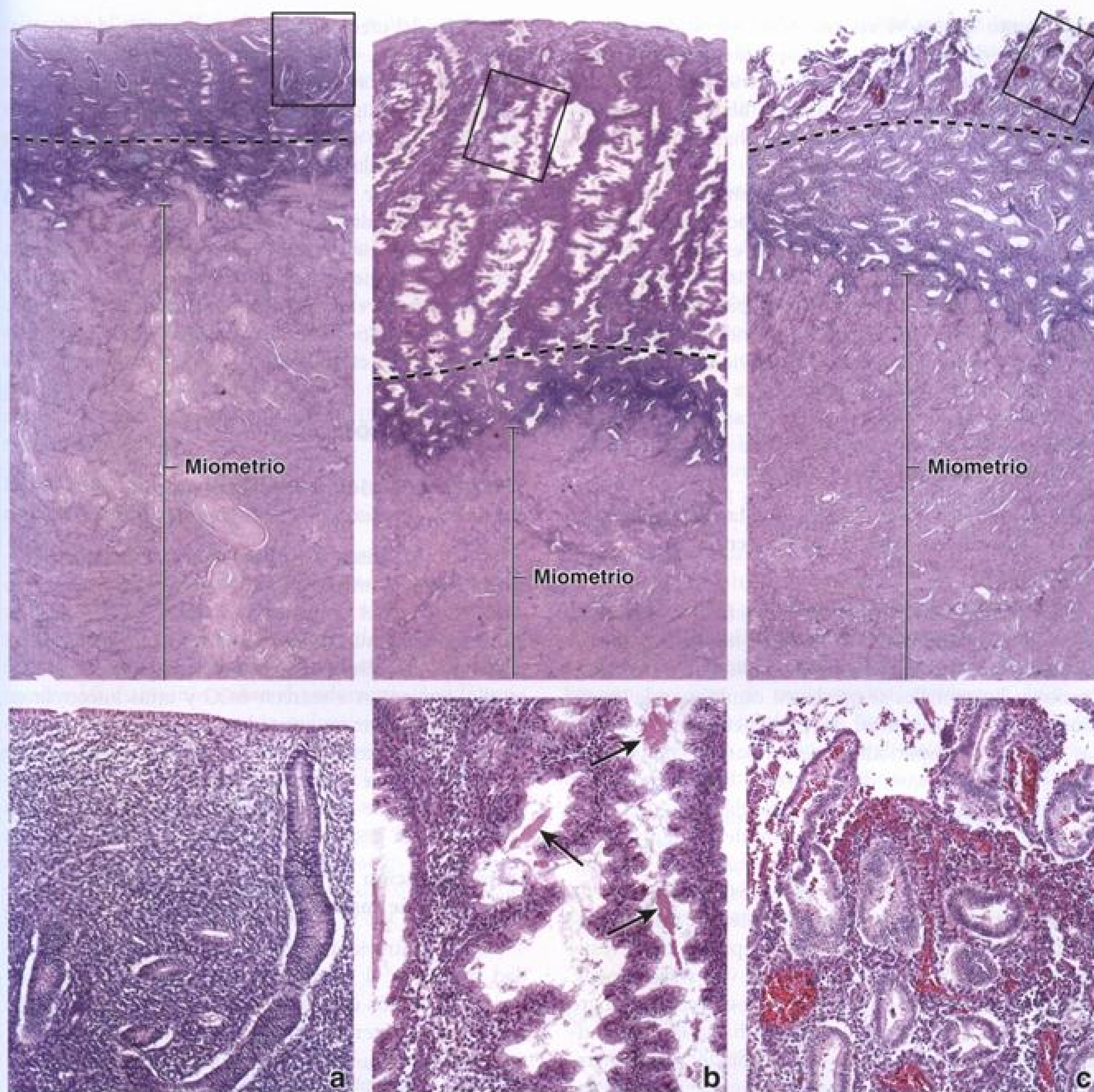


FIGURA 23.19. Microfotografías de la mucosa uterina en las fases proliferativa, secretora y menstrual del ciclo menstrual. a. En el *panel superior* se muestra el endometrio en la fase proliferativa del ciclo. Durante esta fase la capa funcional (separada de la capa basal por la *línea de puntos*) aumenta mucho de espesor. 15 ×. En el *panel inferior* se ven con más aumento las glándulas endometriales que se extienden desde la capa basal hacia la superficie. 55 ×. **b.** En el *panel superior* se muestra el endometrio en la fase secretora del ciclo. Las glándulas han adquirido un aspecto tortuoso, que se describe como "en serrucho" o "en tirabuzón", a causa de su gran crecimiento dentro del espesor cada vez mayor del endometrio. Los cambios morfológicos de la capa basal (por debajo de la *línea de puntos*) son menos espectaculares. 20 ×. En el *panel inferior* aparecen las glándulas endometriales que se han seccionado en un plano cercano al de sus ejes longitudinales. Obsérvense el aspecto "en serrucho" muy pronunciado y la secreción mucosa en la luz (*flechas*). 60 ×. **c.** En el *panel superior* aparece la capa funcional (por arriba de la *línea de puntos*). Una gran parte de la capa funcional se ha degenerado y se ha esfacelado. 15 ×. El *panel inferior* muestra la sangre extravasada y la necrosis de la capa funcional. 55 ×.

crecimiento que se ve en esta etapa es producto de la hipertrofia de las células epiteliales, del aumento de la vasculatura y del edema del endometrio. Durante la fase secretora las arterias espiraladas se alargan y se enrollan más, de modo que llegan casi hasta la superficie endometrial (lámina 93, p. 881).

La acción secuencial de los estrógenos y la progesterona sobre las *células de la estroma* posibilita su transformación en ***células deciduales***. El estímulo transformador es la implantación del blastocisto y el resultado de la transformación consiste en la aparición de células grandes y pálidas con glucógeno abundante. Aunque su función precisa no se conoce, es obvio que estas células proveen un medio favorable para la nutrición del producto de la concepción y que crean una capa especializada que facilita la separación de la placenta de la pared uterina al final del embarazo.

La fase menstrual es causada por la disminución de la secreción ovárica de progesterona y estrógenos

El cuerpo lúteo permanece en actividad y secreta hormonas durante unos 10 días si no se produce la fecundación. Ante la disminución rápida de las concentraciones hormonales se producen cambios en la irrigación de la capa funcional del endometrio. Al principio las contracciones periódicas de las paredes de las arterias espiraladas, que duran varias horas, causan la isquemia de la capa funcional. Las glándulas dejan de secretar su contenido y el espesor del endometrio se reduce conforme disminuye el edema de la estroma. Después de unos 2 días los períodos prolongados de contracción arterial, con pocos momentos de permeabilidad, causan la destrucción del epitelio de revestimiento superficial y la rotura de los vasos sanguíneos. Cuando las arterias espiraladas se ocluyen, la sangre circula hacia la capa basal pero no hacia la capa funcional. El flujo menstrual está formado por sangre, líquido uterino y células epiteliales y de la estroma esfaceladas de la capa funcional del endometrio. Al desprenderse fragmentos del endometrio los extremos desgarrados de las venas, las arterias y las glándulas quedan expuestos (*fig. 23.19c*). La esfacelación continúa hasta que sólo queda la capa basal. La coagulación de la sangre está inhibida durante este período de flujo menstrual. El flujo arterial es restringido, excepto por los breves períodos de relajación de las paredes musculares de las arterias espiraladas. Por los extremos abiertos de las venas mana sangre todo el tiempo. La menstruación dura normalmente alrededor de 5 días. Durante la fase menstrual la hemorragia es, en promedio, de 35 a 50 mL. El flujo sanguíneo a través de las arterias rectas mantiene irrigada la capa basal.

Como ya se mencionó, este proceso es cíclico y en la figura 23.15 se ilustra un solo ciclo endometrial. Si no hay fecundación, la finalización de la hemorragia se acompaña del crecimiento y la maduración de folículos ováricos nuevos. Al comenzar la fase proliferativa del ciclo siguiente las células epiteliales se multiplicarán con rapidez y migrarán hacia la superficie para restaurar el epitelio de revestimiento.

Si no hay ovulación (***ciclo anovulatorio***) no se forma el cuerpo lúteo y por lo tanto no se produce progesterona. Cuando falta la progesterona el endometrio no entra en la fase secretora y continúa en la fase proliferativa hasta la menstruación. En los casos de infertilidad las biopsias endometriales son útiles para diagnosticar los ciclos anovulatorios así como otras patologías del ovario y del endometrio.

Implantación

Si hay fecundación e implantación una fase grávida reemplaza a la fase menstrual del ciclo

Si hay fecundación y el producto de la concepción se implanta la involución del endometrio se retrasa hasta el final del embarazo. Cuando el blastocisto se implanta en la mucosa uterina al principio de la segunda semana las células del corion de la placenta en desarrollo comienzan a secretar hCG y otras luteotrofinas. Estas hormonas mantienen el cuerpo lúteo y lo estimulan para que continúe sintetizando progesterona y estrógenos. Así se impide la involución endometrial y el endometrio sigue desarrollándose durante las primeras semanas de la gestación.

La implantación es el proceso por el cual un blastocisto se instala en el endometrio

Mientras atraviesa la trompa uterina y llega a la cavidad del útero el óvulo humano fecundado sufre una serie de cambios que lo preparan para su implantación en la mucosa uterina. El cigoto se divide mitóticamente pero no crece, lo que determina un aumento rápido de la cantidad de células, cada vez más pequeñas, que no coincide con un aumento del volumen total. Al principio el producto de la concepción está bajo el control de moléculas de información maternas que se han acumulado en el citoplasma del óvulo durante la ovogénesis. El desarrollo ulterior depende de la activación del genoma embrionario, que codifica diversos factores de crecimiento, componentes de uniones intercelulares y otras macromoléculas necesarias para la evolución normal de la etapa de blastocisto.

El conglomerado celular resultante de la serie de divisiones mitóticas se conoce como ***mórula*** (del *lat. morum*, mora) y las células individuales son los ***blastómeros***. Unos tres días después de la fecundación la mórula, que ha alcanzado la etapa de 12 a 16 células y todavía está rodeada por la membrana pelúcida, se introduce en la cavidad uterina, donde permanece libre alrededor de 1 día mientras continúan las divisiones

celulares y el desarrollo. Al cavitarse la mórula se forma el blastocisto, una esfera celular hueca con un cúmulo de células contra uno de sus polos. Este ***macizo celular interno*** da origen a los tejido del embrión propiamente dicho, mientras que la capa de células periféricas (***macizo celular externo***) forma el trofoblasto y luego la ***placenta*** (*fig. 23.20*).

Durante este proceso entra líquido a través de la membrana pelúcida y se acumula en la cavidad central del blastocisto o ***blastocele***. Este fenómeno define el comienzo de la etapa de ***blastocisto***. Como el blastocisto permanece libre en la luz del útero por 1 o 2 días y sufre divisiones mitóticas adicionales, la membrana pelúcida desaparece. El macizo celular externo se llama ahora ***trofoblasto*** y el macizo celular interno se denomina ***embrioblasto***.

La implantación ocurre durante un período breve conocido como ventana de implantación

La adherencia del blastocisto al epitelio endometrial ocurre durante la ***ventana de implantación***, que es el período durante el cual el útero es receptivo para la implantación del blastocisto. Este período breve es resultado de una serie de acciones programadas de la progesterona y los estrógenos sobre el endometrio. Los fármacos antiprogesterona, como la mifepristona (RU 486) y sus derivados, compiten por los receptores del epitelio endometrial y así bloquean la unión de las hormonas. La incapacidad de la progesterona de lograr el acceso a sus receptores impide la implantación y, en consecuencia, cierra efectivamente la ventana. En los seres humanos la ventana de implantación comienza el día 6 después de la secreción masiva de LH y finaliza el día 10.

Al entrar en contacto con el endometrio las células trofoblásticas del polo embrionario proliferan rápidamente y comienzan la invasión. El trofoblasto invasor se diferencia en un ***citotrofoblasto*** y un ***sincitiotrofoblasto***.

- El ***citotrofoblasto*** es una capa celular interna muy activa desde el punto de vista mitótico que produce células que se funden con el sincitiotrofoblasto, la capa erosiva externa.
- El ***sincitiotrofoblasto*** no sufre mitosis y consiste en una masa citoplasmática multinucleada que invade activamente el epitelio y la estroma subyacente del endometrio.

Por la actividad del trofoblasto el blastocisto queda completamente sumergido en el endometrio hacia el undécimo día del desarrollo (la evolución del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto se comenta en la sección sobre la placenta).

El sincitiotrofoblasto posee complejos de Golgi bien desarrollados, REL y RER abundantes, muchas mitocondrias y una cantidad relativamente grande de inclusiones lipídicas. Estas características concuerdan con la función secretora de progesterona, estrógenos, hCG y lactógenos que cumple esta capa. Los resultados de estudios recientes indican que el citotrofoblasto también sería una fuente de hormonas esteroides y hCG.

Después de la implantación el endometrio sufre decidualización

La parte del endometrio que sufre cambios morfológicos durante el embarazo se llama ***caduca*** o ***decidua***

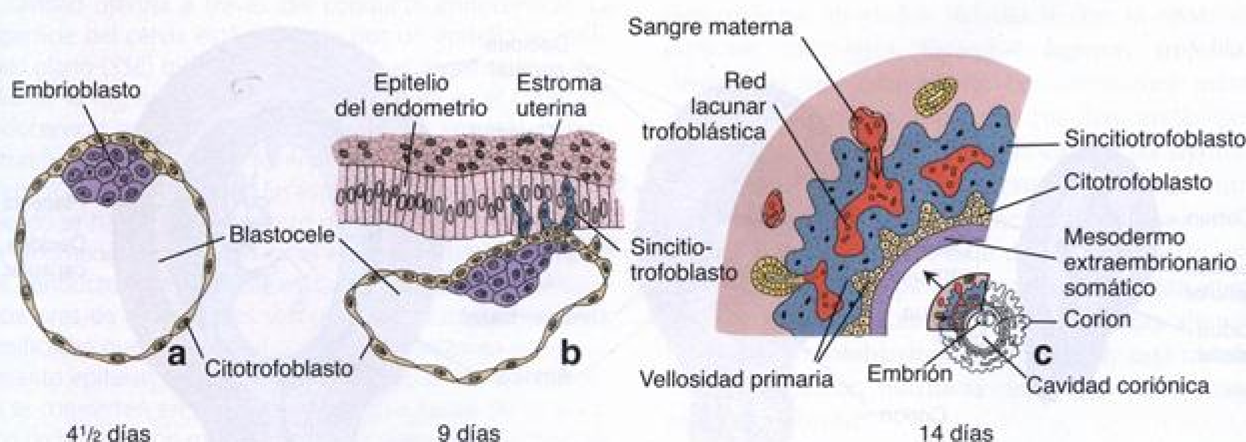


FIGURA 23.20. Diagramas esquemáticos de blastocistos seccionados. a. Blastocisto humano de unos 4,5 días de desarrollo en el que se ve el macizo celular interno. **b.** Blastocisto de simio de unos 9 días de desarrollo. Las células trofoblásticas del blastocisto de simio han comenzado a invadir el revestimiento epitelial del endometrio. En los seres humanos el blastocisto inicia la invasión endometrial alrededor del quinto o sexto día del desarrollo. **c.** Blastocisto humano de 14 días de desarrollo. El *diagrama pequeño* muestra la relación del embrión con el saco coriónico. En esta etapa las células trofoblásticas se han diferenciado en un citotrofoblasto y un sincitiotrofoblasto. (Basada en Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.)

(*decidua graviditas*). Como su nombre lo indica, esta capa se desprende con la placenta en el momento del parto. La decidua comprende todo el endometrio salvo su capa más profunda. Las células de la estroma se diferencian en ***células deciduales***, que son redondeadas y grandes (véase p. 850). Las glándulas endometriales aumentan de tamaño y se vuelven más tortuosas en la primera parte del embarazo pero luego se afinan y se aplanan conforme el feto en desarrollo va ocupando toda la luz uterina.

Según su relación con el sitio de la implantación en la decidua se identifican tres regiones diferentes (*fig. 23.21*):

- La ***decidua basal*** es la parte del endometrio que subyace al sitio de la implantación.
- La ***decidua capsular*** es una porción delgada del endometrio que está ubicada entre el sitio de la implantación y la luz uterina.
- La ***decidua parietal*** comprende el resto del endometrio que tapiza la superficie interna del útero.

Hacia el final del tercer mes el feto ha crecido hasta el punto en que la decidua capsular suprayacente se fusiona con la decidua parietal de la pared opuesta, de manera que la cavidad uterina se oblitera.

Para el decimotercero día del desarrollo ya ha aparecido un espacio extraembrionario adicional, la ***cavidad coriónica*** (véase fig. 23.20c). Las capas celulares que forman el límite externo de esta cavidad (o sea, el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y el mesodermo extraembrionario somático) reciben la denominación colectiva de ***corion***. La membrana más interna que envuelve al embrión se llama ***amnios*** (*fig. 23.21*).

Cérvix

La mucosa del cérvix es diferente de la del resto del útero

La mucosa cervical mide unos 2 a 3 mm de espesor y es muy diferente del resto de la mucosa uterina porque contiene glándulas ramificadas grandes y carece de arterias espiraladas (*fig. 23.22* y lámina 94, fig. 2, p. 883). Durante el ciclo menstrual su espesor cambia poco y no se esfacela con la menstruación. Sin embargo, durante cada ciclo menstrual las glándulas cervicales sufren cambios funcionales importantes que están relacionados con el transporte de los espermatozoides dentro del conducto endocervical. La cantidad y las propiedades de moco secretado por las células glandulares varían en las diferentes fases del ciclo por la acción de las hormonas ováricas. En la mitad del ciclo la cantidad de moco producido aumenta unas 10 veces. Este moco es menos viscoso y parece proveer un medio favorable para la migración de los espermatozoides. En otros momentos del ciclo menstrual el moco cervical restringe la entrada de los espermatozoides en la cavidad uterina. En consecuencia, los mecanismos hormonales aseguran que la ovulación y las modificaciones del moco cervical estén coordinadas, lo que aumenta las posibilidades de que se produzca la concepción si los espermatozoides recién eyaculados y el óvulo llegan al mismo tiempo al sitio de fecundación en la trompa uterina.

El bloqueo de los orificios de salida de las glándulas mucosas causa la retención de las secreciones y la formación de dilataciones quísticas en la mucosa cervical llamadas ***quistes de Naboth***. Los quistes de Naboth apa-

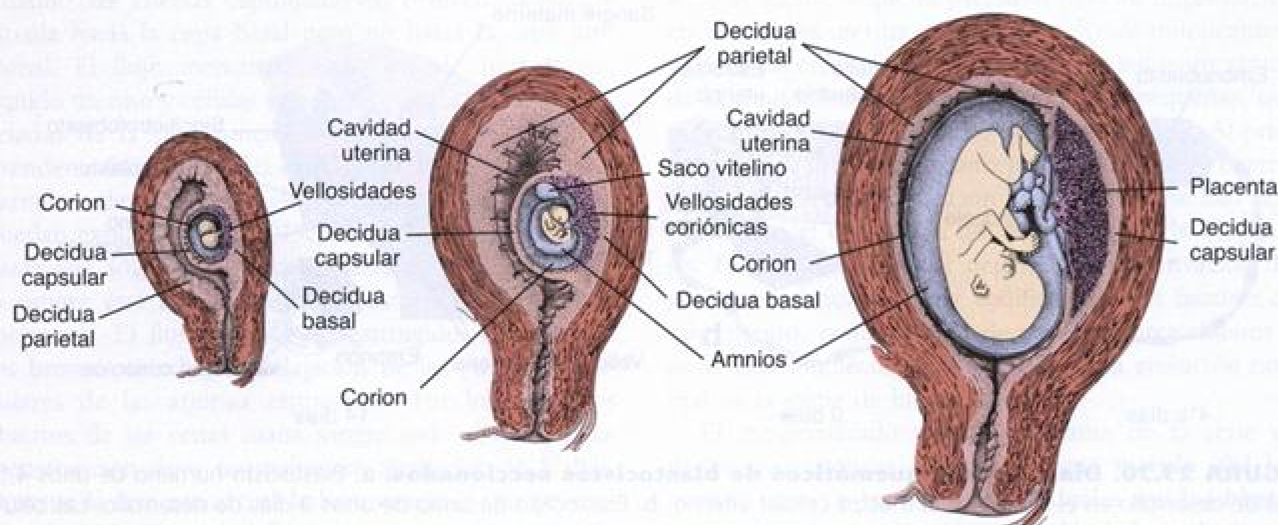


FIGURA 23.21. Desarrollo de la placenta. Estos dibujos esquemáticos ilustran el crecimiento del útero durante la gestación humana y el desarrollo de la placenta y sus membranas. Obsérvense la obliteración gradual de la luz uterina y la desaparición de la decidua capsular al establecerse la placenta definitiva. (Modificada de Williams J. Am J Obstet Gynecol 1927;13:1.)

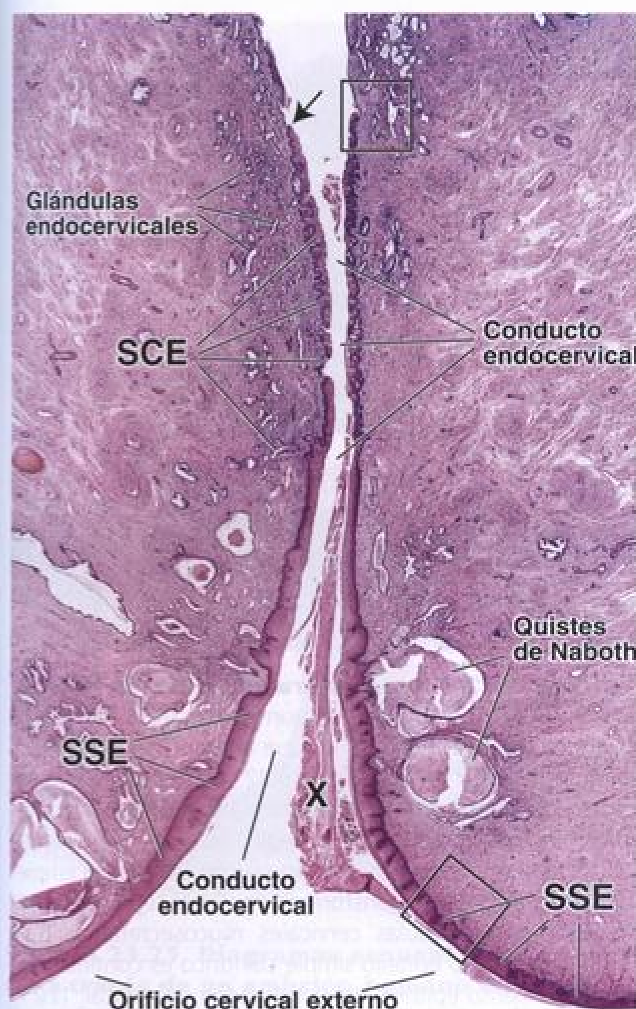


FIGURA 23.22. Microfotografía de un cuello uterino humano. Esta muestra teñida con H-E proviene de una mujer posmenopáusica. Su parte inferior se proyecta dentro del tercio superior de la vagina y tiene un orificio, el orificio cervical externo, que permite la comunicación con la cavidad uterina a través del conducto endocervical. La superficie del cérvix está tapizada por un epitelio estratificado plano (*SSE*) que se continúa con el revestimiento epitelial de la vagina. A la altura de la entrada en el conducto endocervical ocurre una transición brusca entre el epitelio estratificado plano del ectocérvix y el epitelio simple cilíndrico (*SCE*) del endocérvix. En esta muestra el epitelio estratificado se ha extendido dentro del conducto endocervical, un fenómeno que ocurre con el envejecimiento. A lo largo del conducto endocervical están las glándulas cervicales secretoras de moco. Estas son glándulas tubulares simples ramificadas que se originan como invaginaciones del revestimiento epitelial del conducto. Con frecuencia las glándulas se convierten en quistes de Naboth a causa de la retención de la secreción mucosa por el bloqueo de su orificio de salida. El material señalado con la *X* corresponde a moco secretado por las glándulas cervicales. 10 ×.

recen con frecuencia pero sólo son clínicamente importantes si se encuentran en gran cantidad y producen un agrandamiento pronunciado del cérvix.

La zona de transformación es el sitio de transición entre el epitelio estratificado plano vaginal y el epitelio simple cilíndrico cervical

La parte del cuello uterino que se proyecta dentro de la vagina (porción vaginal, hocico de tenca, ectocérvix o exocérvix) está tapizada por un epitelio estratificado plano (*fig. 23.23*). En la ***zona de transformación***, que en las mujeres de edad fértil está situada justo por fuera del orificio cervical externo, ocurre una transición brusca entre el epitelio estratificado plano del ectocérvix y el epitelio simple cilíndrico mucosecretante del conducto endocervical (***endocérvix***) (lámina 94, fig. 4, p. 883). Antes de la pubertad y después de la menopausia la zona de transformación está dentro del conducto endocervical (*fig. 23.24*). Las alteraciones metaplásicas en esta zona de transformación constituyen las lesiones precancerosas del cuello uterino. Las células epiteliales del cérvix se exfolian constantemente hacia la vagina. Los extendidos de células cervicales coloreados con la técnica de Papanicolaou (Paps) se utilizan de rutina para la detección y el diagnóstico de las lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix.

■ PLACENTA

El feto en desarrollo es mantenido por la placenta, que deriva de tejidos fetales y maternos

La placenta está compuesta por una porción fetal (formada por el corion) y una porción materna (formada por la decidua basal). Las dos porciones participan en el intercambio fisiológico de sustancias entre las circulaciones materna y fetal.

El ***sistema circulatorio uteroplacentario*** comienza a desarrollarse alrededor del día 9 con la aparición de espacios vasculares llamados ***lagunas trofoblásticas*** dentro del sincitiotroblasto. Los sinusoides maternos, que derivan de los capilares que hay en la porción materna de la placenta, desembocan en las lagunas trofoblásticas (*fig. 23.25*). La presión diferencial entre los vasos arteriales y venosos que están comunicados con las lagunas establece un flujo direccional desde las arterias hacia las venas para formar la circulación uteroplacentaria primitiva. Las vesículas pinocíticas abundantes en el sincitiotrofoblasto indican que hay una transferencia de sustancias nutritivas desde los vasos maternos hacia el embrión.

La proliferación del citotrofoblasto, el crecimiento del mesodermo coriónico y el desarrollo de los vasos sanguíneos dan origen sucesivamente a las estructuras siguientes:

- ***Vellosidades coriónicas primarias***, que son formadas por el citotrofoblasto que prolifera con rapidez. Este envía cordones o aglomeraciones celulares hacia el

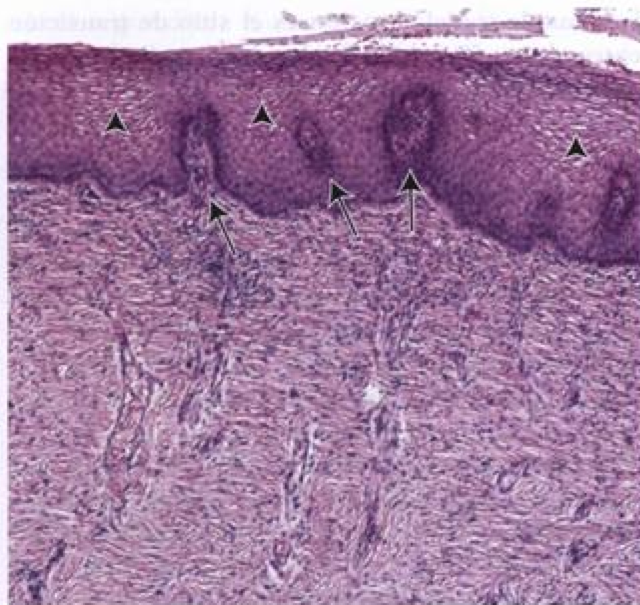


FIGURA 23.23. Epitelio estratificado plano del ectocérvix. Aquí se muestran con más aumento el epitelio estratificado plano y el tejido conjuntivo fibroso subyacente que aparecen dentro del *rectángulo inferior* en la figura 23.22. Las células epiteliales más maduras poseen un citoplasma claro (*puntas de flecha*), lo que refleja su contenido abundante de glucógeno. Obsérvense también las papilas de tejido conjuntivo que empujan el epitelio (*flechas*). La mayor parte del cérvix consiste en tejido conjuntivo denso con relativamente poca cantidad de músculo liso. 120 ×.

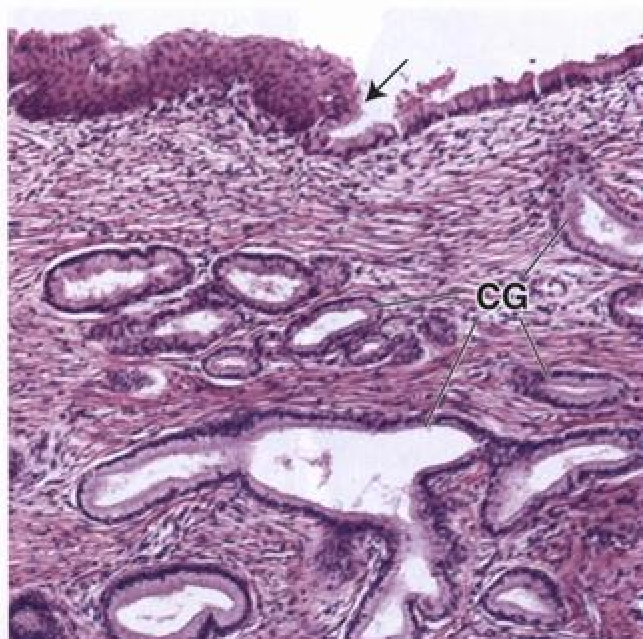


FIGURA 23.24. Zona de transformación del cérvix. Aquí se muestra con más aumento la transición planocilíndrica (o escamocolumnar) que aparece dentro del *rectángulo superior* en la figura 23.22. Obsérvese el cambio brusco de un epitelio estratificado plano a uno simple cilíndrico (*flecha*). Las alteraciones neoplásicas que conducen al desarrollo del cáncer cervical con mucha frecuencia empiezan en esta zona de transformación. En el tejido conjuntivo están las glándulas cervicales mucosecretantes (*CG*) ramificadas, cuyo epitelio simple cilíndrico es continuo con el revestimiento epitelial del conducto endocervical. 120 ×.

interior de las lagunas trofoblásticas llenas de sangre que hay en el sincitiotrofoblasto (véase fig. 23.20b). Las vellosidades primarias aparecen entre los días 11 y 13 del desarrollo embrionario.

- *Vellosidades coriónicas secundarias*, que están compuestas por un centro de mesénquima rodeado por una capa interna de citotrofoblasto y una capa externa de sincitiotrofoblasto. Aparecen alrededor del día 16, cuando las vellosidades primarias son invadidas por mesénquima extraembrionario del corion. Las vellosidades secundarias cubren toda la superficie del saco coriónico (fig. 23.25a).
- *Vellosidades coriónicas terciarias*, que se forman hacia el final de la tercera semana cuando en el centro de mesénquima de las vellosidades secundarias aparecen vasos sanguíneos (*fig. 23.25b* y lámina 96, p. 887).

A medida que se forman las vellosidades terciarias las células citotrofoblásticas siguen proliferando hacia afuera a través del sincitiotrofoblasto. Cuando se encuentran con el endometrio materno, continúan la proliferación hacia los lados para entrar en contacto con cordones similares provenientes de vellosidades vecinas. De esta manera, alrededor del sincitiotrofoblasto se forma una capa delgada de células citotrofoblásticas llamada ***cubierta*** o ***coraza citotrofoblástica***. La coraza citotrofoblástica sólo está interrumpida en los sitios donde los vasos maternos se comunican con los espacios intervellosos. El crecimiento futuro de la placenta se produce por crecimiento intersticial de la coraza citotrofoblástica.

En la estroma conjuntiva de las vellosidades se reconocen dos tipos celulares: las células mesenquimáticas y las ***células de Hofbauer*** (*fig. 23.26* y lámina 96, p. 887). Las células de Hofbauer son más frecuentes en la placenta joven y parecen ser macrófagos. Las vacuolas de estas células contienen lípidos, glucosaminoglucanos y glucoproteínas. Estudios recientes de placentas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) indican que el virus se encuentra fundamentalmente dentro de las células de Hofbauer y también dentro del sincitiotrofoblasto.

En los comienzos del desarrollo los vasos sanguíneos de las vellosidades establecen comunicación con los vasos del embrión

La sangre comienza a circular a través del aparato cardiovascular embrionario y de las vellosidades más o

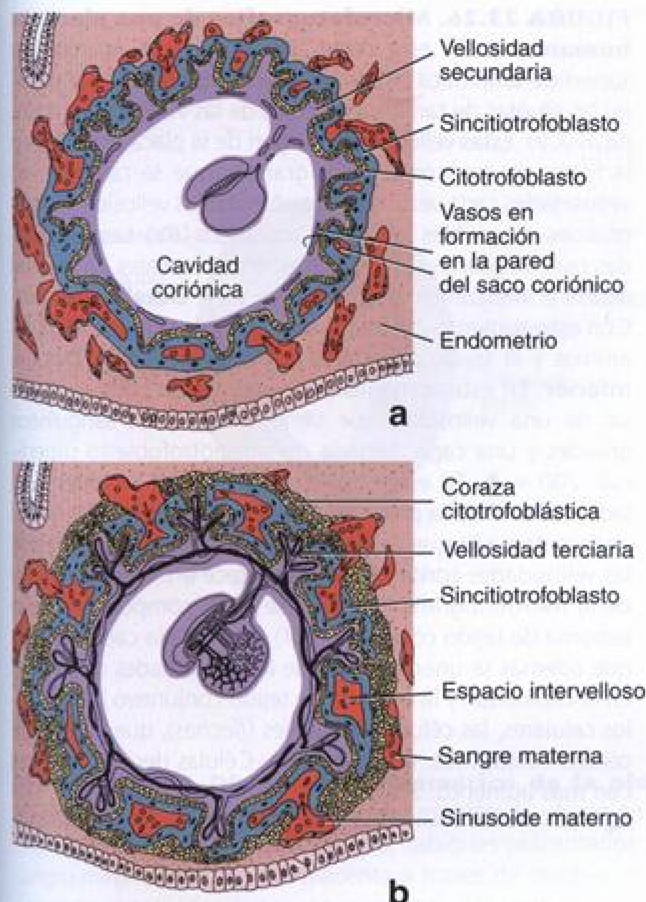


FIGURA 23.25. Diagramas esquemáticos de cortes a través de un embrión humano en desarrollo. **a.** Este dibujo muestra el saco coriónico y la placenta en el día 16 del desarrollo. **b.** El mismo producto de la concepción en el día 21 del desarrollo. Los diagramas ilustran la separación entre los vasos sanguíneos fetales y maternos por la membrana placentaria formada por el endotelio de los capilares, el mesénquima, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. (Basada en Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: WB Saunders, 1993.)

menos a los 21 días. Los espacios intervellosos constituyen el sitio de intercambio de las sustancias nutritivas, los metabolitos intermedios y los productos de desecho entre las circulaciones materna y fetal.

Durante las primeras 8 semanas las vellosidades cubren toda la superficie coriónica pero conforme sigue el crecimiento las vellosidades ubicadas sobre la decidua capsular comienzan a degenerarse y dejan una superficie lisa que es relativamente avascular y recibe el nombre de ***corion leve*** o ***corion calvo***. Las vellosidades contiguas a la decidua basal aumentan en cantidad y tamaño con gran rapidez y se ramifican profusamente. Esta región del corion, que es el componente fetal de la placenta, se denomina ***corion frondoso*** o ***corion velloso***. La capa de la placenta desde la cual se proyectan las vellosidades se llama ***placa coriónica*** (lámina 95, fig. 1, p. 885).

Durante el período de crecimiento rápido del corion frondoso, entre el cuarto y el quinto mes de la gestación, la parte fetal de la placenta se divide por acción de los ***tabiques placentarios*** (***deciduales***) en 10 a 25 estructuras llamadas ***cotiledones***. Los tabiques placentarios, que parecen cuñas, forman los límites de los cotiledones y dado que no se fusionan con la placa coriónica, la sangre materna puede circular libremente entre un cotiledón y sus vecinos. Los cotiledones aparecen como regiones abultadas en el lado materno de la placa basal.

La decidua basal forma una capa compacta, conocida como ***placa basal***, que es el componente materno de la placenta. Los vasos de esta parte del endometrio aportan sangre a los espacios intervellosos. Excepto cuando hay rotura de paredes capilares, un fenómeno relativamente raro pero más frecuente durante el parto, la sangre fetal y la sangre materna no se mezclan.

Las sangres fetal y materna están separadas por la barrera placentaria

La separación de las sangres fetal y materna, que se conoce como ***barrera placentaria***, es mantenida principalmente por las capas de tejido fetal. A partir del cuarto mes estas capas se tornan muy delgadas para facilitar el intercambio de productos a través de la barrera placentaria. El adelgazamiento de la pared de la vellosidad se debe en parte a la degeneración de la capa citotrofoblástica interna.

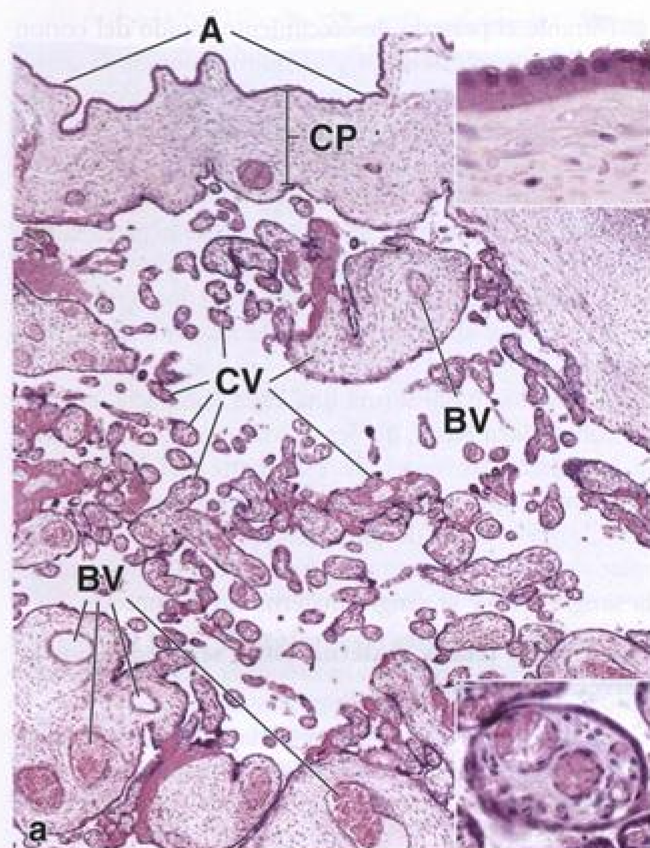
En su estado más delgado la barrera placentaria consiste en los siguientes elementos:

- Sincitiotrofoblasto.
- Capa citotrofoblástica interna discontinua.
- Lámina basal del trofoblasto.
- Tejido conjuntivo (mesenquimático) de la vellosidad.
- Lámina basal del endotelio.
- Endotelio de los capilares placentarios fetales en la vellosidad terciaria.

Esta barrera es muy parecida a la barrera hematogaseosa pulmonar, con la cual tiene una analogía funcional importante, a saber, el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, en este caso entre la sangre materna y la sangre fetal. También se parece a la barrera hematogaseosa porque en su tejido conjuntivo tiene un tipo particular de macrófago, que es la célula de Hofbauer.

La placenta es el sitio de intercambio de gases y metabolitos entre las circulaciones materna y fetal

La sangre fetal llega a la placenta a través de un par de ***arterias umbilicales*** (*fig. 23.27*). Al entrar en la placenta estas arterias se ramifican en varios vasos de disposición radial que a su vez emiten muchas ramas en la placa coriónica. Las ramas de estos vasos se introdu-



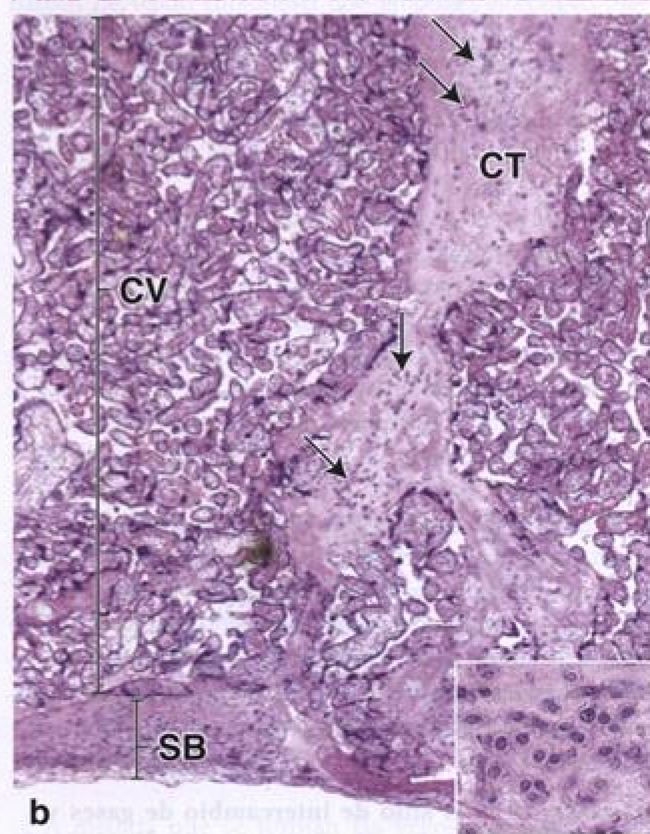


FIGURA 23.26. Microfotografías de una placenta humana. a. En este corte teñido con H-E aparecen la superficie amniótica (*A*), la placa coriónica (*CP*) y, por debajo, las siluetas de tamaños diversos de las vellosidades coriónicas (*CV*). Estas vellosidades surgen de la placa coriónica en la forma de troncos vellosos grandes que se ramifican en vellosidades cada vez más pequeñas. En las vellosidades más grandes son visibles los vasos sanguíneos (*BV*). Las vellosidades más pequeñas de todas contienen capilares en los que ocurre el intercambio de sustancias. 60 ×. **Detalle superior**. Con este aumento mayor se ven el epitelio simple cúbico del amnios y el tejido conjuntivo subyacente. 200 ×. **Detalle inferior**. En este aumento mayor se ven un corte transversal de una vellosidad que tiene varios vasos sanguíneos grandes y una capa delgada de sincitiotrofoblasto superficial. 200 ×. **b.** En este corte teñido con H-E se muestra el lado materno de la placenta. La capa basal (*SB*), la parte del endometrio a la que están fijadas o "ancladas" algunas de las vellosidades coriónicas (*CV*), aparece en la *parte inferior* de la microfotografía. También se ve el componente de la estroma de tejido conjuntivo (*CT*), parte de la capa basal, al que además se unen muchas de las vellosidades coriónicas. En la capa basal y la estroma de tejido conjuntivo hay cúmulos celulares, las células deciduales (*flechas*), que derivan de células conjuntivas. 60 ×. **Detalle**. Células deciduales vistas con más aumento. 200 ×.

cen en las vellosidades y forman redes capilares extensas en asociación estrecha con los espacios intervellosos. El intercambio de gases y productos metabólicos ocurre a través de las capas fetales delgadas que separan los dos torrentes sanguíneos en este nivel. Los anticuerpos también pueden cruzar esta barrera y entrar en la circulación fetal para proveer inmunidad pasiva contra una gran variedad de agentes infecciosos entre los que figuran los que causan difteria, la viruela y el sarampión. La sangre fetal retorna por un sistema de venas que son paralelas a las arterias y que convergen en una sola ***vena umbilical***.

La sangre materna llega a la placenta a través de 80 a 100 arterias espiraladas endometriales que perforan la placa basal. La sangre de estas arterias espiraladas fluye hacia la base de los espacios intervellosos, que contienen unos 150 mL de sangre materna que se recambian 3 a 4 veces por minuto. La presión de la sangre dentro de las arterias espiraladas es mucho mayor que dentro de los espacios intervellosos. Al ser inyectada con cada latido la sangre llega a la profundidad de estos espacios y al disminuir la presión refluye sobre las superficies de las vellosidades y al final se introduce en las venas endometriales que están en la base de los espacios.

El intercambio de los gases y los productos metabólicos ocurre mientras la sangre fluye sobre las vellosidades. De la sangre fetal a la materna normalmente pasan agua, dióxido de carbono, productos de desecho metabólico y hormonas mientras que de la sangre de la madre a la del feto pasan agua, oxígeno, metabolitos, electrólitos, vitaminas, hormonas y algunos anticuerpos. La barrera placentaria no excluye muchos de los agentes potencialmente peligrosos como el alcohol, la nicoti-

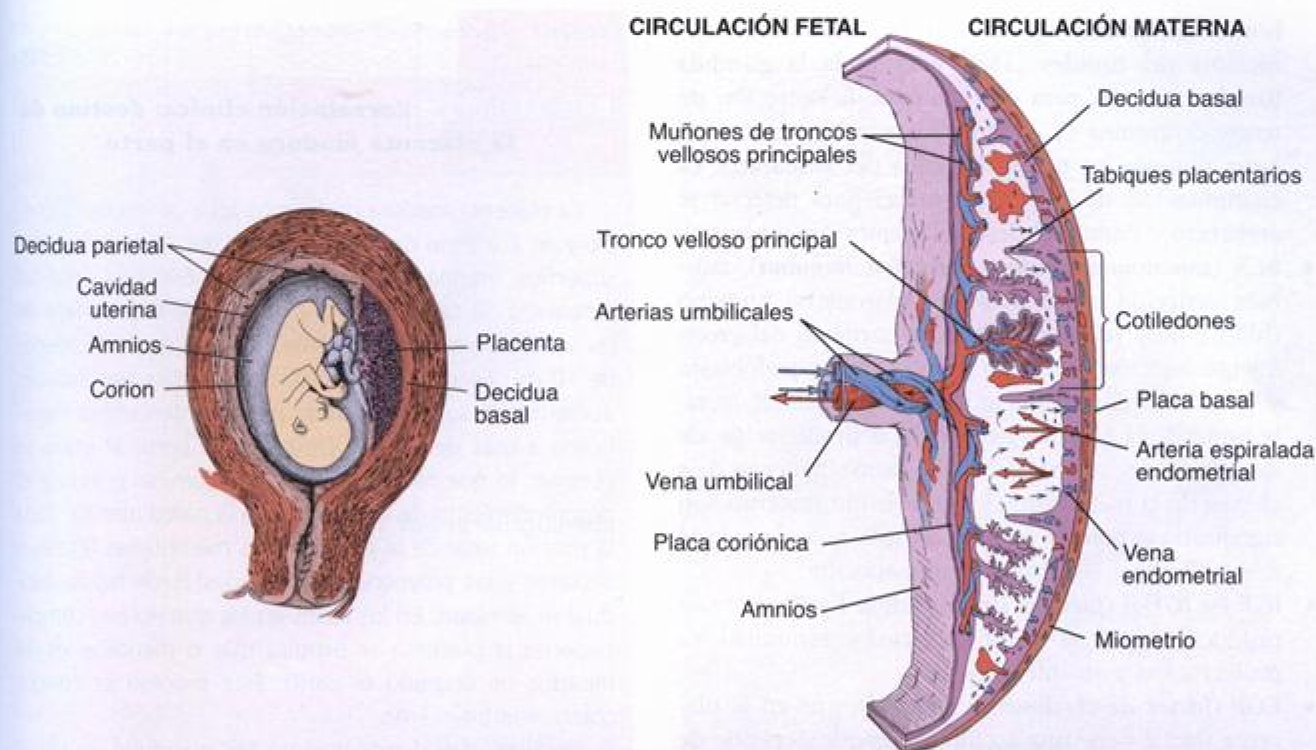


FIGURA 23.27. Diagrama esquemático de la placenta humana madura. El corte sagital del útero con el embrión en desarrollo (*a la izquierda*) muestra la ubicación más frecuente de la placenta. La placenta madura (*a la derecha*) está dividida en cotiledones por tabiques placentarios que están formados por evaginaciones de la decidua basal. La sangre materna entra en la placenta a través de muchas arterias espiraladas endometriales que perforan la placa basal. Al entrar en el cotiledón la sangre es enviada a la profundidad del espacio intervelloso (*flechas rojas*). Luego fluye por la superficie de las vellosidades, donde ocurre el intercambio de gases y productos metabólicos. Por último, la sangre materna abandona los espacios intervellosos (*flechas negras*) al introducirse en las venas endometriales. La sangre fetal llega a la placenta a través de las arterias umbilicales que se dividen en una serie de arterias de disposición radial dentro de la placa coriónica. Ramas de estos vasos se introducen en los troncos vellosos principales y allí forman redes capilares extensas. Las venas de las vellosidades, que siguen paralelas a las arterias, transportan la sangre de retorno al sistema venoso fetal.

na, los virus, las drogas, las hormonas exógenas y los metales pesados. Por lo tanto, durante el embarazo debe evitarse la exposición a estos agentes o su ingestión para reducir el riesgo de causar lesiones al embrión o al feto.

Antes de que se establezca la circulación en la placenta el crecimiento del embrión es sustentado en parte por los productos metabólicos sintetizados por el trofoblasto o transportados a través de él. El sincitiotrofoblasto sintetiza glucógeno, colesterol, ácidos grasos y otras sustancias nutritivas utilizadas por el embrión.

La placenta es un órgano endocrino importante que produce hormonas esteroides y proteicas

La placenta también funciona como un órgano endocrino y produce hormonas esteroides y peptídicas, así como prostaglandinas, que desempeñan un papel importante en la iniciación del parto. Los estudios inmunocitoquímicos indican que el sincitiotrofoblasto es el sitio de síntesis de estas hormonas.

Las hormonas esteroides (progesterona y estrógenos) son esenciales para mantener el embarazo. A medida que progresa la gestación la placenta va reemplazando al cuerpo lúteo en su papel de secretor principal de estas hormonas. A fines de la octava semana la placenta produce progesterona suficiente como para mantener el embarazo si el cuerpo lúteo se extirpa quirúrgicamente o deja de funcionar. En la producción de estrógenos placentarios la *corteza suprarrenal fetal* desempeña un papel crucial porque provee los precursores necesarios para la síntesis de estas hormonas. Como la placenta carece de las enzimas necesarias para la producción de los precursores estrogénicos, se establece una ***unidad fetoplacentaria*** (***endocrina***) cooperativa. Desde el punto de vista clínico la verificación de la síntesis de estrógenos durante el embarazo puede usarse como un índice del desarrollo fetal.

La placenta secreta las hormonas peptídicas siguientes:

- ***hCG*** (***gonadotrofina coriónica humana***), cuya síntesis comienza alrededor del día 6, incluso antes de que se forme el sincitiotrofoblasto. La hCG tiene una

homología notable con la hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH) y estimula la glándula tiroides materna para que aumente la secreción de tetrayodotironina (T_4). También mantiene el cuerpo lúteo durante las etapas iniciales del embarazo. La cuantificación de la hCG se utiliza para detectar el embarazo y evaluar el desarrollo embrionario inicial.

- *hCS* (*somatomamotrofina coriónica humana*), también conocida como lactógeno placentario humano (hPL) y muy relacionada con la hormona del crecimiento humana. Se sintetiza en el sincitiotrofoblasto y promueve el crecimiento general, regula el metabolismo de la glucosa y estimula la proliferación de los conductos mamarios en la mama materna. Los efectos de la hCS sobre el metabolismo materno son significativos pero la función de esta hormona en el desarrollo fetal sigue siendo desconocida.
- *IGF-I e IGF-II* (*factores símil insulina I y II*), que son producidos por el citotrofoblasto y estimulan su proliferación y su diferenciación.
- *EGF* (*factor de crecimiento epitelial*), que en la placenta inicial tiene una acción doble que depende de la edad. En la placenta de 4 a 5 semanas el EGF es sintetizado por el citotrofoblasto y estimula la proliferación del trofoblasto. En cambio, en la placenta de 6 a 12 semanas el EGF se sintetiza en el sincitiotrofoblasto y estimula y mantiene la función del trofoblasto diferenciado.
- *Relaxina*, que es sintetizada por las células deciduales y participa en el "ablandamiento" del cérvix y de los ligamentos pélvicos en preparación para el parto.
- *Leptina*, que es sintetizada por el sincitiotrofoblasto, en particular durante el último mes de la gestación. La leptina parece regular el almacenamiento materno de las sustancias nutritivas de acuerdo con las necesidades fetales de alimento. También interviene en el transporte de las sustancias nutritivas a través de la barrera placentaria de la madre al feto.
- *Otros factores de crecimiento*, que estimulan la proliferación citotrofoblástica (p. ej., factor de crecimiento fibroblástico, factor estimulante de colonias [CSF-1], factor de crecimiento derivado de las plaquetas e interleucinas [IL-1 e IL-3]) o inhiben el crecimiento y la proliferación del trofoblasto (p. ej, factor de necrosis tumoral).

Recuadro 23.4 Correlación clínica: destino de la placenta madura en el parto

La placenta madura mide unos 15 a 20 cm de diámetro y de 2 a 3 cm de espesor, cubre del 25 al 30% de la superficie uterina y pesa entre 500 y 600 g al final del embarazo. Se calcula que la extensión de la superficie de las vellosidades de la placenta humana es de alrededor de 10 m^2. En el sincitiotrofoblasto las microvellosidades aumentan la superficie eficaz para el intercambio metabólico a más de 90 m^2. Después del parto el útero se contrae, lo que reduce la superficie luminal e induce el desprendimiento de la placenta de la pared uterina. Toda la porción fetal de la placenta, las membranas fetales u ovulares y las proyecciones interpuestas de tejido decidual se eliminan. En los casos en los que no hay complicaciones la placenta se expulsa más o menos a los 30 minutos de ocurrido el parto. Este proceso se conoce como alumbramiento.

Después del alumbramiento las glándulas endometriales y la estroma de la decidua basal se regeneran. La regeneración endometrial se completa al final de la tercera semana posparto excepto en el sitio de la placenta, donde el proceso suele extenderse tres semanas más. Durante la primera semana posterior al parto se desprenden restos de la decidua que constituyen las emisiones uterinas sanguinolentas conocidas como ***loquios*** (***lochia rubra***).

VAGINA

La vagina es un tubo fibromuscular que comunica los órganos genitales internos con el medio externo

La vagina es una vaina fibromuscular que se extiende desde el cuello uterino hasta el vestíbulo vaginal, que es la región situada entre los labios menores. En las mujeres vírgenes el orificio de entrada a la vagina puede estar ocluido por el ***himen***, un repliegue de la mucosa que se proyecta dentro de la luz vaginal. El himen o sus restos derivan de la membrana endodérmica que separaba la vagina en desarrollo de la cavidad del seno urogenital definitivo del embrión.

La pared vaginal (*fig. 23.28*) consiste en:

- Una ***capa mucosa*** interna que tiene pliegues transversales abundantes (véase fig. 23.1) y está revestida por un epitelio estratificado plano (*fig. 23.29*). Las papilas de tejido conjuntivo de la lámina propia subyacente empujan el revestimiento epitelial. En los seres humanos y otros primates las células epiteliales pueden contener gránulos de queratohialina, pero en condiciones normales no hay queratinización. Por consiguiente, en todo el espesor del epitelio es posible ver núcleos dentro de las células.
- Una ***capa muscular*** intermedia que está organizada en dos estratos de músculo liso entremezclados (uno interno circular y otro externo longitudinal) que a veces no son fáciles de discernir. El estrato externo se continúa con la capa correspondiente del útero y es mucho más grueso que el estrato interno. A la

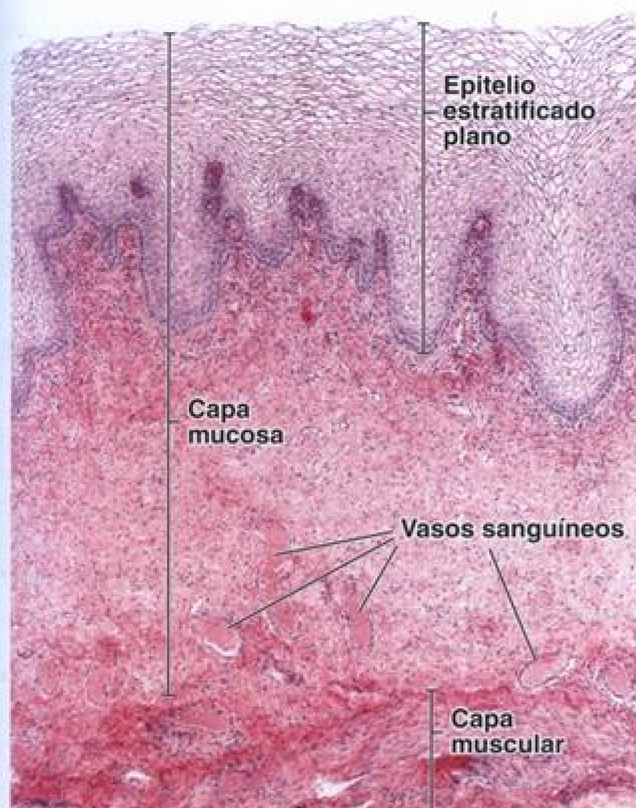


FIGURA 23.28. Microfotografía de una vagina humana. Esta imagen con poco aumento de un corte de la pared vaginal teñido con H-E muestra dos de las tres capas de la vagina: la capa mucosa y la capa muscular (la capa más externa de todas, la adventicia, no aparece). La mucosa consiste en un epitelio estratificado plano y el tejido conjuntivo subyacente. El límite conjuntivoepitelial es típicamente muy irregular, con papilas prominentes que empujan la superficie profunda del epitelio. La capa muscular, que se ve sólo en parte, consiste en haces de células musculares lisas de disposición irregular. Además, la región profunda del tejido conjuntivo contiene vasos sanguíneos abundantes que irrigan las diversas capas de la pared vaginal. 40 ×.

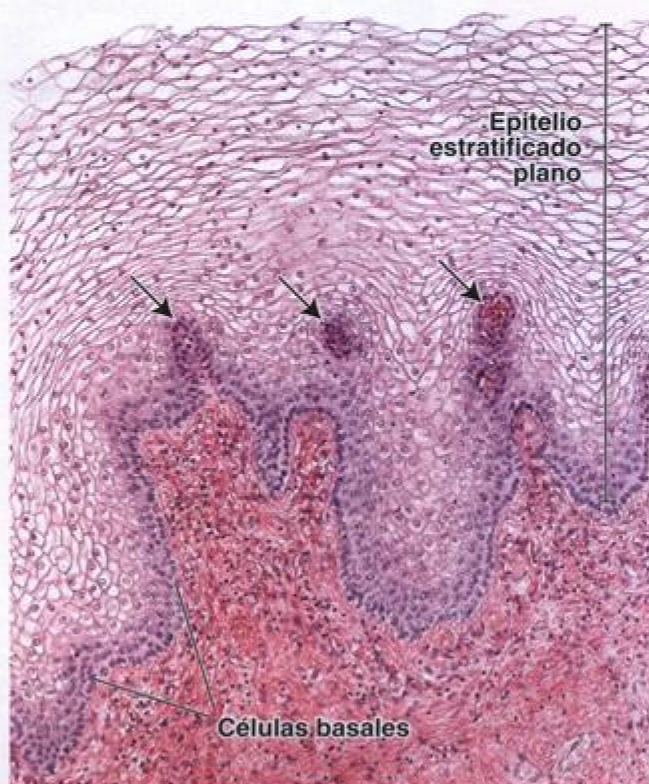


FIGURA 23.29. Microfotografía de la mucosa vaginal. En esta microfotografía, que es un aumento mayor de la figura 23.28, se ven el epitelio estratificado plano y las células maduras con un núcleo pequeño picnótico. Obsérvese que hay una sola capa de células basales y dos o tres capas de células en proceso de diferenciación (con citoplasma eosinófilo). Las proyecciones papilares del tejido conjuntivo empujan el epitelio y le imparten al límite conjuntivoepitelial un aspecto irregular. Los extremos de estas papilas con frecuencia aparecen en los cortes como estructuras aisladas que están rodeadas por epitelio (*flechas*). 180 ×.

altura del introito vaginal hay fibras musculares estriadas que pertenecen al músculo bulbocavernoso o bulboesponjoso (lámina 97, fig. 4, p. 889).

- Una *capa adventicia* externa que está organizada en un estrato interno de tejido conjuntivo denso contiguo a la capa muscular y un estrato externo de tejido conjuntivo laxo que se confunde con la adventicia de las estructuras vecinas. El estrato interno contiene fibras elásticas en abundancia que contribuyen a la elasticidad y la resistencia de la pared vaginal. El estrato externo contiene una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos, así como nervios.

La vagina posee un epitelio estratificado plano no queratinizado y carece de glándulas

La superficie luminal de la vagina está tapizada por un epitelio estratificado plano no queratinizado cuya lubricación depende del moco producido por las glándulas cervicales. Las glándulas vestibulares mayores y menores ubicadas en la pared del vestíbulo vaginal producen más moco para lubricar este órgano. En la pared de la vagina misma no hay glándulas. El epitelio de la mucosa sufre cambios cíclicos durante el ciclo menstrual. Bajo la influencia de los estrógenos, durante la fase folicular, las células epiteliales sintetizan y acumulan glucógeno conforme migran hacia la superficie. Todo el tiempo hay exfoliación celular, pero en la fase menstrual o cerca de ella la capa superficial del epitelio vaginal puede desprenderse entera.

La lámina propia exhibe dos regiones bien definidas. La región más cercana a la luz del órgano está compuesta por un tejido conjuntivo laxo muy celular. La otra región, contigua a la capa muscular, es más densa

Recuadro 23.5 Correlación clínica: citología exfoliativa (Pap)

Los extendidos celulares teñidos con la técnica de Papanicolaou (que con frecuencia se llaman sencillamente ***Pap***) representan un instrumento diagnóstico valioso para estudiar la mucosa vaginal y cervical (*fig. 23.30*). Las células epiteliales superficiales se raspan de la mucosa, se extienden sobre un portaobjetos de vidrio, se fijan y luego se colorean con la tinción de Papanicolaou (una combinación de hematoxilina, naranja G y eosina azur). El examen de los Pap provee información diagnóstica de valor acerca del epitelio en lo que se refiere a alteraciones patológicas, respuesta a los cambios hormonales durante el ciclo menstrual y ambiente microbiano de la vagina.

La síntesis y la liberación de glucógeno por las células epiteliales del útero y la vagina están directamente relacionadas con los cambios del pH del líquido vaginal. El pH de este líquido, que normalmente es bajo (~ pH 4), se torna más ácido cerca de la mitad del ciclo conforme *Lactobacillus acidophilus*, una bacteria vaginal productora de ácido láctico, metaboliza el glucógeno secretado. Un medio alcalino puede favorecer la proliferación de agentes infecciosos como los estafilococos, *Corynebacterium vaginale*, *Trichomonas vaginalis* y *Candida albicans*, lo que causa un trastorno que se caracteriza por un aumento anormal del transexudado vaginal e inflamación de la mucosa vaginal y la piel vulvar y se conoce como ***vulvovaginitis***. Estas patologías se diagnostican fácilmente con los Pap. Para restablecer el pH bajo normal de la vagina y así impedir la proliferación de estos microorganismos infecciosos se utilizan agentes antimicrobianos específicos (antibióticos, sulfonamidas) en conjunto con un tratamiento inespecífico (gel de hexetidina acidificado al 0,1%).

Además, los Pap cervicovaginales se utilizan ampliamente para el diagnóstico temprano del cáncer del cuello uterino y del carcinoma endometrial. Dado que las lesiones cervicales pueden existir en una etapa no invasora durante un período de hasta 20 años, las células anormales desprendidas del epitelio se detectan con facilidad en los Pap. El examen microscópico de estas células permite diferenciarlas de las células normales, determinar su sitio de origen y clasificar las alteraciones celulares relacionadas con la diseminación de la enfermedad. El Pap es un método muy eficaz y económico para detectar las lesiones iniciales del cáncer del cuello uterino. La mayor parte de las anomalías celulares detectadas con el Pap corresponde a etapas precancerosas, lo que permite que el médico instaure el tratamiento adecuado.

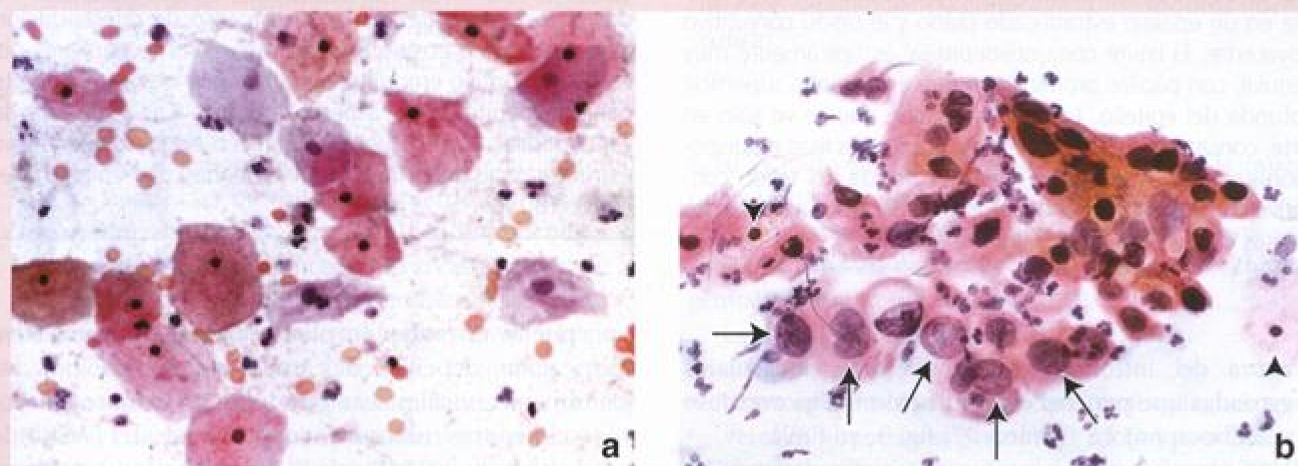


FIGURA 23.30. Microfotografías de extendidos cervicales. a. Extendido cervical negativo. Las células pavimentosas (planas) superficiales tienen un núcleo pequeño picnótico y citoplasma abundante. Otros elementos que aparecen en el extendido son eritrocitos y neutrófilos. 600 ×. **b.** Extendido anormal. Muchas de las células de esta muestra poseen un núcleo grande sin evidencias de picnosis (*flechas*). El citoplasma es relativamente escaso. Otras células tienen un aspecto más normal con núcleos picnóticos y una cantidad mayor de citoplasma a su alrededor (*puntas de flecha*). También hay neutrófilos. 600 ×.

y puede considerarse una submucosa. Esta región contiene muchas venas de paredes delgadas que simulan tejido eréctil durante la excitación sexual. Justo debajo del epitelio hay una gran cantidad de fibras elásticas, algunas de las cuales se extienden dentro de la capa muscular. La lámina propia contiene muchos linfocitos y leucocitos (en particular neutrófilos) que migran al interior del epitelio. También puede haber nódulos lin-

láticos solitarios. La cantidad de linfocitos y leucocitos en la mucosa y en la luz vaginal aumenta de manera notable cuando aparece el flujo menstrual. La vagina tiene pocas terminaciones nerviosas asociadas con la sensibilidad general. Es probable que las terminaciones sensitivas que son más abundantes en el tercio inferior de la vagina se asocien principalmente con el dolor y la distensión.

GENITALES EXTERNOS

A continuación se describen las partes que componen los genitales externos femeninos, que en conjunto reciben el nombre de ***vulva*** y tienen un revestimiento de epitelio estratificado plano:

- *Monte de Venus.* El monte de Venus es una prominencia redondeada sobre la sínfisis púbica que está formada por tejido adiposo subcutáneo.
- *Labios mayores.* Los labios mayores son dos pliegues cutáneos longitudinales grandes, homólogos del escroto, que se extienden desde el monte de Venus y forman los límites laterales de la hendidura urogenital. Contienen una capa delgada de músculo liso que se parece al dartos escrotal y una gran cantidad de tejido adiposo subcutáneo. La superficie externa, igual que la del monte de Venus, está cubierta de vello púbico. La superficie interna es lisa y carece de pelo. En ambas superficies hay glándulas sebáceas y sudoríparas (*fig. 23.31*).
- *Labios menores.* Los labios menores son pliegues cutáneos pares, carentes de vello, que limitan el vestíbulo vaginal y son homólogos de la piel del pene. En las células profundas del epitelio hay una gran cantidad del pigmento melanina. El centro conjuntivo de cada uno de estos pliegues carece de tejido adiposo pero tiene muchos vasos sanguíneos y fibras elásticas finas. En la estroma hay glándulas sebáceas grandes.
- *Clítoris.* El clítoris es una estructura eréctil homóloga del pene. Su cuerpo está compuesto por dos formaciones eréctiles pequeñas, los ***cuerpos cavernosos del clítoris***, que terminan en un diminuto tubérculo redondeado de tejido eréctil llamado ***glande del clítoris***. La piel que cubre el glande es muy fina, forma el prepucio del clítoris y contiene terminaciones nerviosas sensitivas abundantes.
- *Vestíbulo vaginal.* El vestíbulo está revestido por epitelio estratificado plano. Sobre todo en las cercanías del clítoris y alrededor del meato urinario hay una gran cantidad de glándulas mucosas pequeñas, llamadas ***glándulas vestibulares menores*** o ***glándulas de Skene***. Las ***glándulas vestibulares mayores*** o ***glándulas de Bartholin*** son pares más grandes y homólogas de las glándulas bulbouretrales masculinas. Estas glándulas tubuloalveolares tienen alrededor de 1 cm de diámetro y están ubicadas en la pared lateral del vestíbulo por detrás del bulbo vestibular. Su producto de secreción es una sustancia mucosa lubricante. Los conductos excretores de estas glándulas desembocan en el vestíbulo cerca del orificio vaginal.

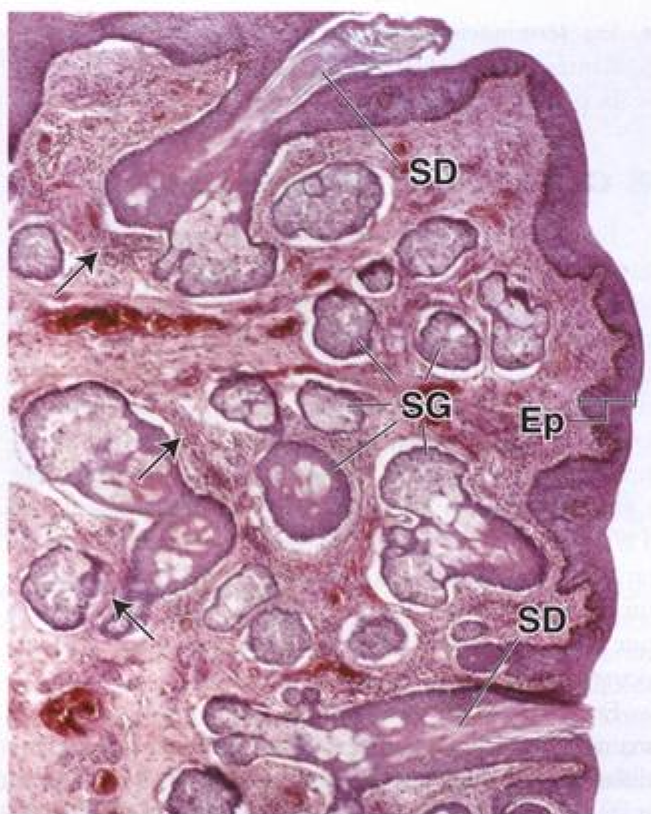


FIGURA 23.31. Microfotografía de la superficie interna de un labio mayor. En este corte de la superficie interna de un labio mayor teñido con H-E y visto con poco aumento aparecen el epitelio no queratinizado (*Ep*) y una gran cantidad de glándulas sebáceas (*SG*). También pueden verse dos conductos excretores (*SD*) de glándulas sebáceas. Obsérvese la continuidad del epitelio de los conductos con el epitelio de la piel y el epitelio de las glándulas sebáceas. Con este aumento apenas se disciernen varios haces de músculo liso (*flechas*).

En los genitales externos hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas sensitivas:

- Los *corpúsculos de Meissner* son particularmente abundantes en la piel del monte de Venus y de los labios mayores.
- Los *corpúsculos de Pacini* están distribuidos en las capas profundas del tejido conjuntivo y se hallan en los labios mayores y en asociación con el tejido eréctil. Los impulsos nerviosos provenientes de estos receptores sensoriales desempeñan un papel importante en la respuesta fisiológica durante la excitación sexual.

- Las *terminaciones nerviosas libres* son muy abundantes y están distribuidas equitativamente por toda la piel de los genitales externos.

GLÁNDULAS MAMARIAS

Las glándulas mamarias o mamas constituyen una característica distintiva de los mamíferos. Durante la vida intrauterina hay desarrollo y crecimiento de tejido mamario en ambos sexos. Entre la región axilar y la región inguinal aparecen múltiples glándulas a lo largo de engrosamientos epidérmicos bilaterales llamados ***crestas*** o ***líneas mamarias***. En los seres humanos lo normal es que un solo grupo de células prolifere para formar una mama a cada lado de la línea media. En el 1% de las mujeres puede aparecer un trastorno hereditario consistente en una mama adicional (polimastia) o un pezón supernumerario (politelia). Estas alteraciones, que son relativamente infrecuentes, también pueden ocurrir en el varón.

En los varones normalmente hay poco desarrollo mamario adicional después del nacimiento y las glándulas siguen siendo rudimentarias. En las mujeres las mamas continúan desarrollándose por la acción de ciertas hormonas. También son afectadas por los cambios de concentración de las hormonas ováricas durante cada ciclo menstrual. El comienzo de la secreción láctea es inducido por la prolactina secretada por la adenohipófisis. La eyección de la leche es estimulada por la oxitocina liberada desde la neurohipófisis. Con el cambio del entorno hormonal que ocurre en la menopausia el componente glandular de las mamas involuciona y es reemplazado por tejido conjuntivo y adiposo.

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas que se desarrollan por la acción de las hormonas sexuales

La mama adulta inactiva está compuesta por 15 a 20 lóbulos irregulares de glándulas tubuloalveolares ramificadas (*fig. 23.32*). Los lóbulos, que están separados por bandas de tejido conjuntivo fibroso, adoptan una disposición radial desde el ***pezón*** o ***papila mamaria*** y se subdividen en numerosos lobulillos. Algunas de las bandas fibrosas, llamadas ***ligamentos suspensorios*** o ***ligamentos de Cooper***, se unen a la dermis. En el tejido conjuntivo denso de los espacios interlobulillares hay una gran abundancia de tejido adiposo. El tejido conjuntivo intralobulillar es mucho menos denso y contiene pocos adipocitos.

La epidermis del pezón y de la aréola del adulto está muy pigmentada y un tanto arrugada y su superficie profunda es empujada por papilas dérmicas largas (*fig. 23.33*). El epitelio es estratificado plano queratinizado. La pigmentación del pezón aumenta en la pubertad y este se torna más prominente. Durante el embarazo la

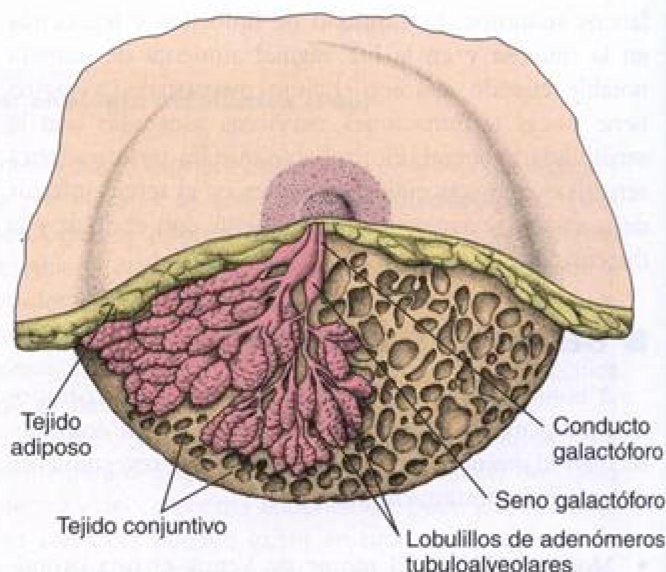


FIGURA 23.32. Dibujo esquemático de la mama humana durante la lactación. La mama está compuesta sobre todo por glándulas tubuloalveolares ramificadas dentro de una estroma de tejido conjuntivo abundante y cantidades variables de tejido adiposo. (Modificada de Warwick R, Williams PL, eds. Gray's Anatomy. 35th. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973.)

aréola crece y el grado de pigmentación aumenta más. En la profundidad de la aréola y el pezón hay haces de fibras musculares lisas que están dispuestos en forma radial y circunferencial en el tejido conjuntivo denso subepidérmico y en sentido longitudinal a lo largo de los conductos galactóforos. Estas fibras musculares permiten la erección del pezón en respuesta a estímulos diversos.

La aréola contiene glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias modificadas (glándulas de Montgomery). Estas glándulas, que poseen una estructura intermedia entre las glándulas sudoríparas y las glándulas mamarias verdaderas, producen sobreelevaciones pequeñas en la piel de la aréola. En el pezón hay muchas terminaciones nerviosas sensitivas; en la aréola, la cantidad es menor. Las glándulas tubuloalveolares, que derivan de glándulas sudoríparas modificadas de origen epidérmico, están situadas en el tejido subcutáneo. Cada glándula termina en un ***conducto galactóforo*** que desemboca en el pezón a través de un orificio estrecho. Debajo de la aréola (la región pigmentada que rodea el pezón), cada conducto tiene una porción dilatada que recibe el nombre de ***seno galactóforo***. En sus inicios el sistema de conductos excretores posee un epitelio simple cúbico o simple cilíndrico que luego se modifica gradualmente hasta adquirir dos capas de células cúbicas a la altura de los senos galactóforos. Cerca de su desembocadura los conductos galactóforos están revestidos por un epitelio estratificado plano.

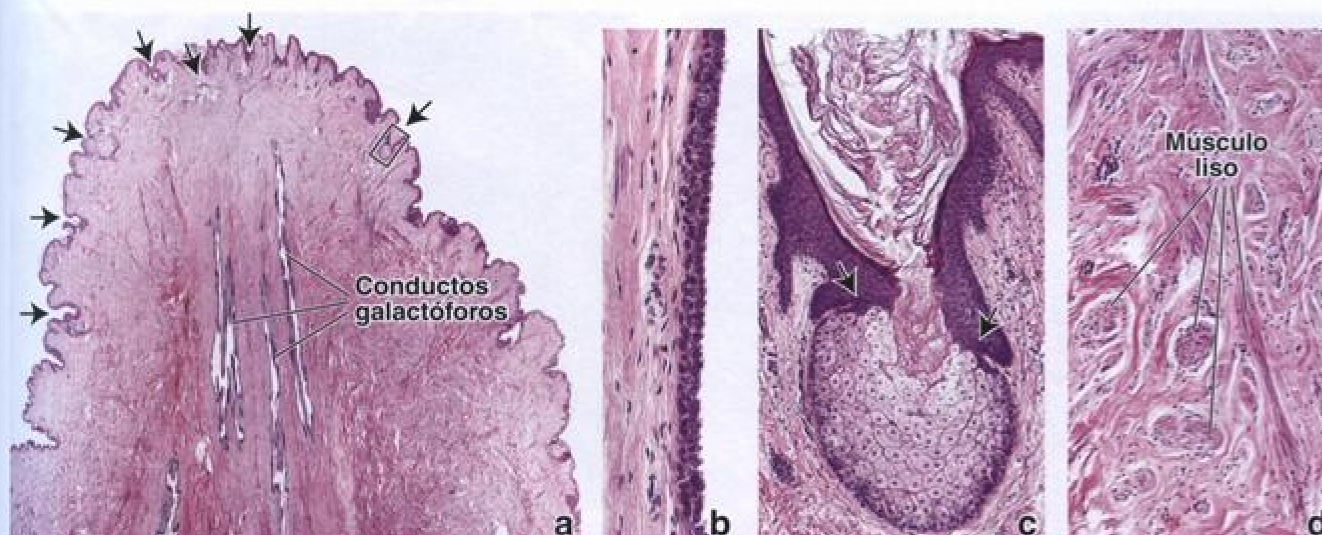


FIGURA 23.33. Microfotografías de un corte a través del pezón femenino. a. Esta microfotografía con poco aumento de un corte sagital del pezón teñido con H-E muestra el contorno irregular de la superficie, el epitelio estratificado plano delgado y las glándulas sebáceas asociadas (*flechas*). El centro del pezón consiste en un tejido conjuntivo denso, haces de fibras musculares lisas y los conductos galactóforos que desembocan en la superficie epitelial. 6 ×. **b.** Aquí se muestra con más aumento la pared de uno de los conductos galactóforos. Su epitelio es estratificado cúbico y está compuesto por dos capas celulares. Conforme se acerca al extremo del pezón cambia a estratificado plano y se continúa con la epidermis. 175 ×. **c.** Más aumento de la glándula sebácea que aparece en el *rectángulo* de **a**. Obsérvese que el epitelio glandular está en continuidad con la epidermis (*flechas*) y el unto sebáceo se secreta hacia la superficie epidérmica. 90 ×. **d.** Más aumento que muestra haces de músculo liso en cortes longitudinal y transversal. 350 ×.

Entre la superficie basal de las células epiteliales y la lámina basal están las células mioepiteliales, que son de origen ectodérmico. Si bien estas células provistas de prolongaciones largas que se entrelazan para formar redes también aparecen en la porción secretora de la glándula, son más obvias en los conductos de mayor calibre.

La morfología de la porción secretora de la glándula mamaria varía con el ciclo menstrual

En la *glándula inactiva* el componente glandular es escaso y consiste principalmente en conductos (*fig. 23.34* y lámina 98, p. 892). Durante el ciclo menstrual la mama inactiva sufre modificaciones cíclicas leves. Al comienzo del ciclo los conductos parecen cordones sin luz o con una luz diminuta. Con la estimulación estrogénica, al acercarse el momento de la ovulación, la altura de las células secretoras aumenta, en los conductos aparece una luz cada vez mayor conforme se acumulan las secreciones y en el tejido conjuntivo se acumula líquido.

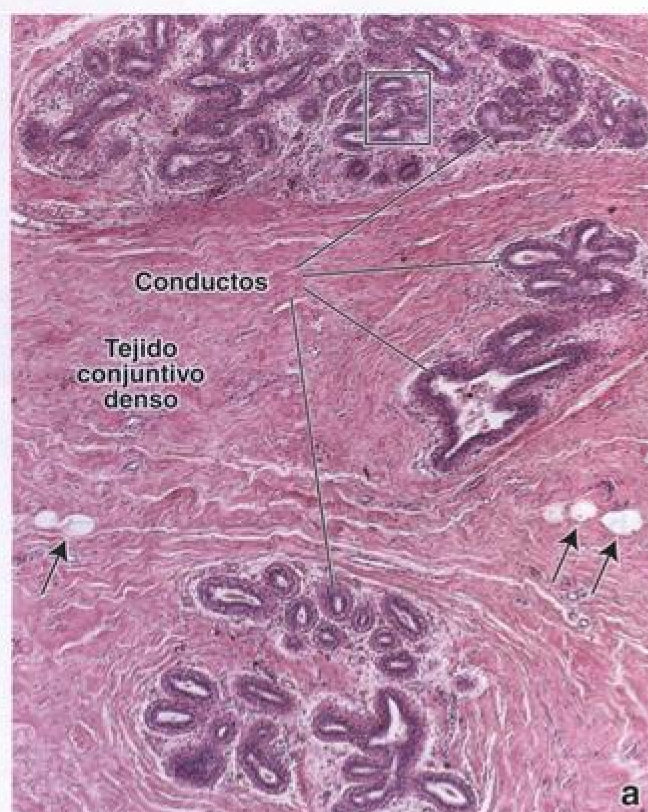
Las glándulas mamarias sufren una proliferación y un desarrollo notorios durante el embarazo

Las glándulas mamarias sufren varios cambios que las preparan para la lactación. Estos cambios del tejido glandular se acompañan de una disminución de la cantidad de tejido conjuntivo y de tejido adiposo. A medida que la mama se desarrolla el componente fibroso del tejido conjuntivo va siendo infiltrado por plasmocitos, linfocitos y eosinófilos (lámina 99, p. 893). La proliferación del tejido glandular no es uniforme y hay variaciones en el grado de desarrollo, incluso dentro de un mismo lobulillo. Las células pueden variar de aplanadas a cilíndricas bajas y conforme proliferan por división mitótica los conductos se ramifican y comienzan a aparecer los alvéolos. En las etapas avanzadas de la gestación el desarrollo alveolar es más prominente (*fig. 23.35*). La proliferación real de las células de la estroma declina y el crecimiento mamario ulterior ocurre por hipertrofia de las células secretoras y acumulación de producto de secreción en los alvéolos

En la producción de la leche intervienen procesos de secreción merocrina y apocrina

Las células secretoras contienen un retículo endoplasmático rugoso abundante, una cantidad moderada de mitocondrias grandes, un aparato de Golgi supranuclear y varios lisosomas densos (*fig. 23.36*). De acuerdo con el estado secretor, en el citoplasma apical puede haber inclusiones lipídicas grandes y vesículas de secreción. Las células secretoras sintetizan dos productos distintos que son liberados por mecanismos diferentes:

- *Secreción merocrina.* El componente proteico de la leche se sintetiza en el retículo endoplasmático rugo-



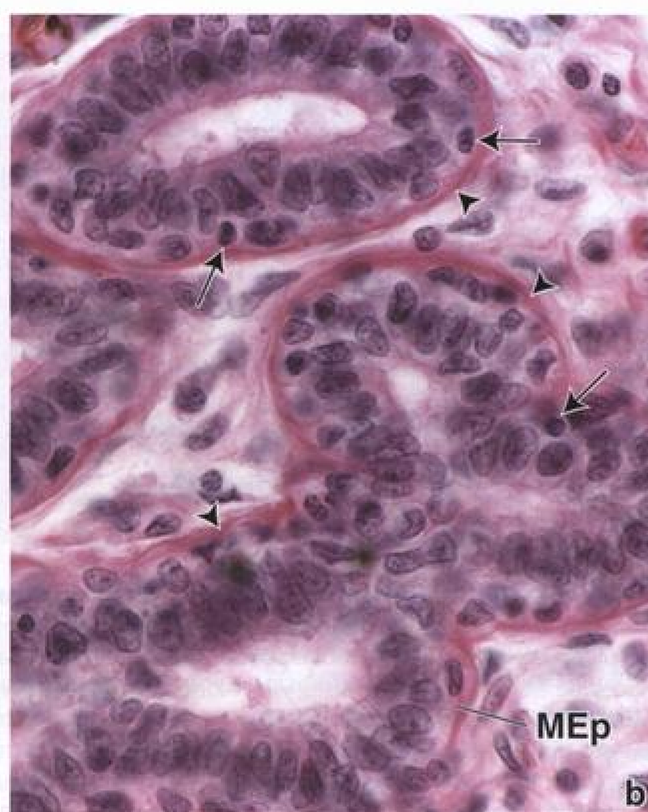


FIGURA 23.34. Microfotografías de una glándula mamaria inactiva. a. En esta imagen con poco aumento de una muestra teñida con H-E aparecen varios lobulillos en el tejido conjuntivo denso de la mama. El componente epitelial consiste en un sistema de conductos ramificados que forman el lobulillo. Las siluetas claras más o menos circulares (*flechas*) son adipocitos. 60 ×. **b.** Más aumento de la región contenida en el *rectángulo* de **a**. Las células epiteliales de los conductos son cilíndricas y entre ellas hay linfocitos *(flechas)* que se han colado dentro del epitelio. El material circundante muy teñido (*puntas de flecha*) corresponde al citoplasma de las células mioepiteliales (*MEp*) y a haces de fibras colágenas en el tejido conjuntivo contiguo. 700 ×.

so (RER), se envasa para su transporte en vesículas de secreción limitadas por membrana en el aparato de Golgi y se libera de la célula por fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática.

- *Secreción apocrina.* El componente graso de la leche se origina como inclusiones lipídicas libres en el citoplasma. Los lípidos confluyen para formar glóbulos grandes que se mueven hacia la región apical de la célula y se proyectan en la luz alveolar. Al liberarse estas inclusiones son cubiertas por una "envoltura" de membrana plasmática. Una capa fina de citoplasma queda atrapada entre la membrana plasmática y los lípidos de la inclusión y se libera junto con estos, pero la *cantidad de citoplasma perdido en este proceso es despreciable*.

La secreción láctea liberada en los primeros días que siguen al parto se conoce como ***calostro***. Esta preleche es una secreción amarillenta alcalina que contiene más proteínas, vitamina A, sodio y cloro y menos lípidos, carbohidratos y potasio que la leche definitiva. Contiene una cantidad considerable de anticuerpos que proveen cierto grado de inmunidad pasiva al neonato. Se cree que los anticuerpos del calostro son producidos por los linfocitos y los plasmocitos que infiltran el tejido conjuntivo laxo de la mama durante su proliferación y desarrollo y se secretan a través de las células glandulares como ocurre en las glándulas salivales y en el intestino. Cuando disminuye la cantidad de estas células migrantes después del parto la producción de calostro cesa y comienza la secreción de leche, que contiene lípidos en abundancia.

Regulación hormonal de la glándula mamaria

El crecimiento y el desarrollo iniciales de la glándula mamaria en la pubertad ocurren bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona producidos por el ovario en proceso de maduración. Después de este desarrollo inicial en cada ciclo ovárico se producen cambios leves en la morfología del tejido glandular. Durante el embarazo la producción de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo y la placenta es continua. Los

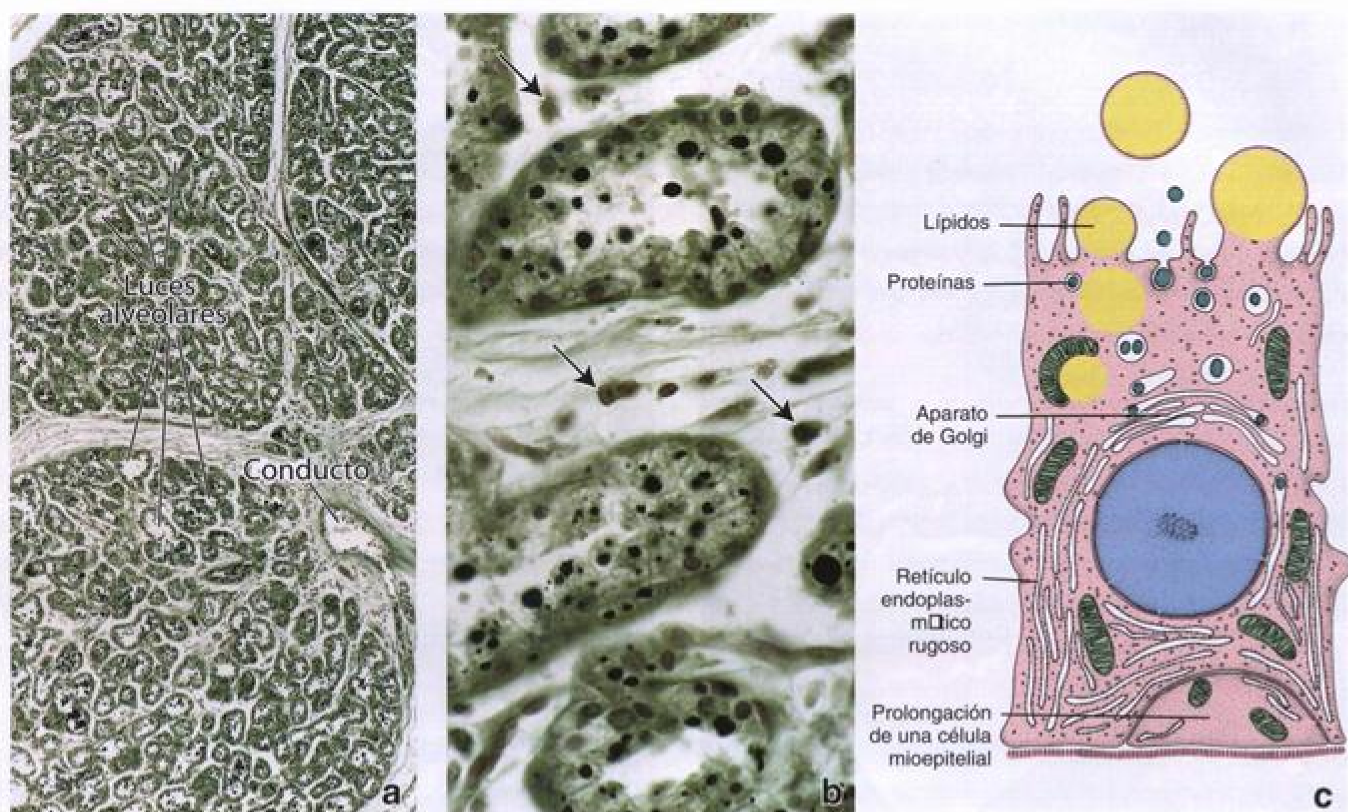


FIGURA 23.36. Microfotografías de una glándula mamaria en la lactación y diagrama de una célula epitelial alveolar. a. Microfotografía con poco aumento de un corte teñido con verde rápido-osmio de una glándula mamaria lactante. Aparecen partes de varios lobulillos grandes y un conducto excretor. Muchos de los alvéolos exhiben una luz prominente, incluso con este aumento. 60 ×. **b.** Un aumento mayor de una región de **a** muestra inclusiones lipídicas (*siluetas circulares negras*) dentro de las células secretoras de los alvéolos así como en la luz alveolar. Las *flechas* señalan plasmocitos en el espacio intersticial. 480 ×. **c.** Diagrama de una célula epitelial del alvéolo mamario durante la lactación. (Redibujada de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

La sangre que irriga la mama proviene de las ramas torácicas de la arteria axilar, de la arteria torácica interna (arteria mamaria interna) y de arterias intercostales anteriores. Las ramas de estos vasos siguen el trayecto de los conductos para distribuirse en redes capilares perialveolares. Las venas siguen básicamente el mismo camino que las arterias para drenar finalmente en las venas axilar y torácica interna.

Los capilares linfáticos están situados en el tejido conjuntivo que rodea los alvéolos. Los vasos linfáticos mayores drenan en los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y paraesternales.

Inervación

Los nervios que inervan la mama son ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales segundo a sexto. Estos nervios contienen eferencias simpáticas y aferencias sensitivas. La función secretora mamaria está fundamentalmente bajo control hormonal, pero los impulsos aferentes asociados con la succión del amamantamiento participan en la secreción refleja de prolactina y oxitocina.

Recuadro 23.6 Consideraciones funcionales: lactación e infertilidad

Casi el 50% de las mujeres que amamantan sufren ***amenorrea de la lactación*** (falta de menstruaciones durante la lactación) e infertilidad. Este efecto es causado por las concentraciones séricas elevadas de prolactina, que suprimen la secreción de LH. La ovulación suele reanudarse a los 6 meses o antes si la frecuencia del amamantamiento disminuye. En las culturas en las que el amamantamiento continúa por 2 o 3 años la amenorrea de la lactación es el principal medio de control de la natalidad.

24 El ojo

■ GENERALIDADES DEL OJO

El ojo es un órgano sensorial complejo que actúa como receptor del aparato de la visión. En muchos aspectos es similar a una cámara digital. Del mismo modo que el sistema óptico de una cámara, la córnea y el cristalino del ojo capturan y enfocan la luz. El detector luminoso de una cámara digital, que se conoce como dispositivo acoplado a cargas (CCD), consiste en fotodiodos muy juntos que capturan, reúnen y convierten la imagen luminosa en una serie de impulsos eléctricos. De modo semejante, los ***fotorreceptores*** de la ***retina*** del ojo detectan la intensidad y el color de la luz y codifican estos parámetros en impulsos eléctricos para su transmisión al cerebro a través del ***nervio óptico***.

Dado que son órganos pares, los ojos envían al cerebro dos imágenes algo diferentes y superpuestas (campos visuales). Mecanismos nerviosos complejos coordinan los movimientos oculares e interpretan las imágenes apenas diferentes. La visión binocular nos permite percibir la profundidad y la distancia para lograr una imagen tridimensional.

■ ESTRUCTURA GENERAL DEL OJO

El globo ocular mide alrededor de 25 mm de diámetro. Está sostenido dentro de la cavidad orbitaria por seis músculos extrínsecos que controlan su movimiento. Una capa gruesa de tejido adiposo lo rodea parcialmente y lo amortigua durante sus movimientos dentro de la órbita. Los músculos extraoculares están coordinados de manera que los ojos se muevan simétricamente alrededor de sus propios ejes centrales.

Capas del globo ocular

La pared del globo ocular está compuesta por tres capas o túnicas concéntricas

El globo ocular posee tres cubiertas estructurales (*fig. 24.1*):

- La *túnica fibrosa*, que es la capa más externa, también llamada *esclerocórnea* porque comprende la *esclerótica* (que es blanca y opaca) y la *córnea* (que es transparente).
- La *túnica vascular*, también llamada *úvea*, que es la capa media y comprende la *coroides* y la estroma del *cuerpo ciliar* y del *iris*.
- La *túnica nerviosa* o *retina*, que es la capa más interna y comprende un epitelio pigmentario externo, una retina nerviosa interna y el epitelio del cuerpo ciliar y del iris. La retina nerviosa está en continuidad con el sistema nervioso central a través del *nervio óptico*.

La túnica fibrosa consiste en la córnea transparente y la esclerótica blanca y opaca

La *córnea* ocupa el sexto anterior del globo ocular (*fig. 24.1a*). En esta región, que puede compararse con una ventana, la superficie del ojo describe una prominencia o convexidad. La córnea está en continuidad con la *esclerótica* (del gr. *skleros*, que significa duro). La esclerótica está compuesta por tejido conjuntivo denso que provee puntos de fijación para los músculos extrínsecos del ojo. Constituye el "blanco" del ojo pero tiene un tinte más bien azulado en los niños debido a su delgadez y es amarillenta en los ancianos por la acumulación de lipofuscina en las células de su estroma. La esclerótica rodea las dos túnicas más internas excepto donde es perforada por el nervio óptico.

La úvea consiste principalmente en la coroides, la capa vascular que provee las sustancias nutritivas a la retina

Los vasos sanguíneos y el pigmento melánico le imparten a la *coroides* su intenso color pardo oscuro. El pigmento absorbe la luz reflejada y dispersada para reducir al mínimo el brillo dentro del globo ocular. La coroides contiene muchos plexos venosos y estratos de capilares y está adherida con firmeza a la retina (*fig. 24.1b*). El borde anterior de la úvea continúa hacia adelante, donde forma la estroma del *cuerpo ciliar* y del *iris*.

El *cuerpo ciliar* es un engrosamiento anular del extremo anterior de la úvea que se extiende hacia el interior del ojo a la altura del límite esclerocorneano. Dentro del cuerpo ciliar está el *músculo ciliar*, que consiste en fibras musculares lisas que tienen a su cargo la *acomodación del cristalino*. La contracción del músculo ciliar cambia la forma del cristalino para permitir que los rayos luminosos provenientes de distancias diferentes tengan su foco sobre la retina.

El *iris* es un diafragma contráctil que se extiende sobre la superficie anterior del cristalino. También contiene músculo liso y células con pigmento (melanina) dispersas en el tejido conjuntivo. El orificio circular central del iris se llama *pupila*. La pupila aparece negra porque lo que se ve a través del cristalino es la región posterior del ojo, que está muy pigmentada. En el proceso de *adaptación* la pupila cambia de tamaño con el fin de controlar la cantidad de luz que atraviesa el cristalino para alcanzar la retina.

La retina tiene dos componentes: retina nerviosa y epitelio pigmentario

La *retina* es una capa fina y delicada (*fig. 24.1c*) que consta de dos componentes:

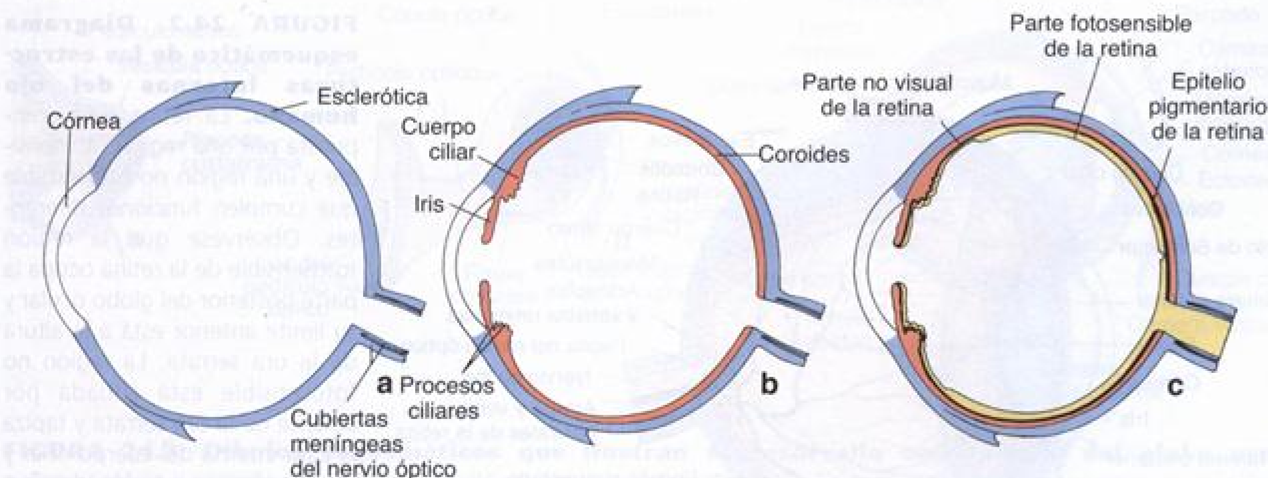


FIGURA 24.1. Diagrama esquemático de las túnicas del globo ocular. La pared del globo ocular está organizada en tres capas concéntricas separadas: **a)** una externa de sostén, llamada esclerocórnea o túnica fibrosa (en *celeste y blanco*); **b)** una intermedia llamada úvea o túnica vascular (en *rosado*) y **c)** una interna fotosensible, que es la retina o túnica nerviosa (en *amarillo*).

- La *retina nerviosa*, una capa interna que contiene los receptores fotosensibles y redes neuronales complejas.
- El *epitelio pigmentario de la retina* (*EPR*), una capa externa compuesta por un epitelio simple cúbico cuyas células poseen melanina.

Por fuera la retina está apoyada sobre la coroides; por dentro está asociada con el cuerpo vítreo. La retina nerviosa está compuesta sobre todo por *células fotorreceptoras* (llamadas *conos* y *bastones* de la retina) e interneuronas. La información visual codificada por los conos y los bastones es enviada al cerebro en la forma de impulsos transmitidos por el nervio óptico.

Compartimientos intraoculares

Las capas del globo ocular y el cristalino forman los límites de las tres cámaras del ojo

Las cámaras del ojo son las siguientes:

- *Cámara anterior*, el espacio que hay entre la córnea y el iris.
- *Cámara posterior*, el espacio que hay entre la superficie posterior del iris y la superficie anterior del cristalino.
- *Cámara vítrea*, el espacio que hay entre la superficie posterior del cristalino y la retina nerviosa (*fig. 24.2*). La córnea, las cámaras anterior y posterior y su contenido constituyen el segmento anterior del ojo; la cámara vítrea, la retina visual, el EPR, la parte posterior de la esclerótica y la úvea constituyen el segmento posterior.

Los medios ópticos de difracción modifican el trayecto de los rayos luminosos para enfocarlos sobre la retina

Conforme atraviesan los componentes del globo ocular, los rayos luminosos se refractan. La refracción enfoca estos rayos sobre los fotorreceptores de la retina. Cuatro componentes transparentes del globo ocular, los llamados *medios ópticos de difracción* (o *aparato dióptrico*), modifican el trayecto de los rayos luminosos:

- *Córnea*, la "ventana" en la superficie anterior del ojo.
- *Humor acuoso*, el líquido que hay en las cámaras anterior y posterior.
- *Cristalino*, una estructura biconvexa transparente suspendida de la superficie interna del cuerpo ciliar por un anillo de fibras radiales llamado *zónula de Zinn*.
- *Cuerpo vítreo*, compuesto por una sustancia gelatinosa transparente que llena la cámara vítrea. Actúa como un "amortiguador" que protege la frágil retina durante los movimientos oculares rápidos y contribuye a mantener la forma del ojo. Casi el 99% consiste en agua pero contiene proteínas solubles, hialuronano, glucoproteínas, fibrillas colágenas muy dispersas y vestigios de otras proteínas insolubles. El componente líquido del cuerpo vítreo se denomina *humor vítreo*.

La córnea es el elemento refráctil principal del ojo. Su índice de refracción es de 1,376 (el del aire es de 1,0). El cristalino ocupa el segundo lugar en importancia en lo que se refiere a la refracción de los rayos luminosos. A

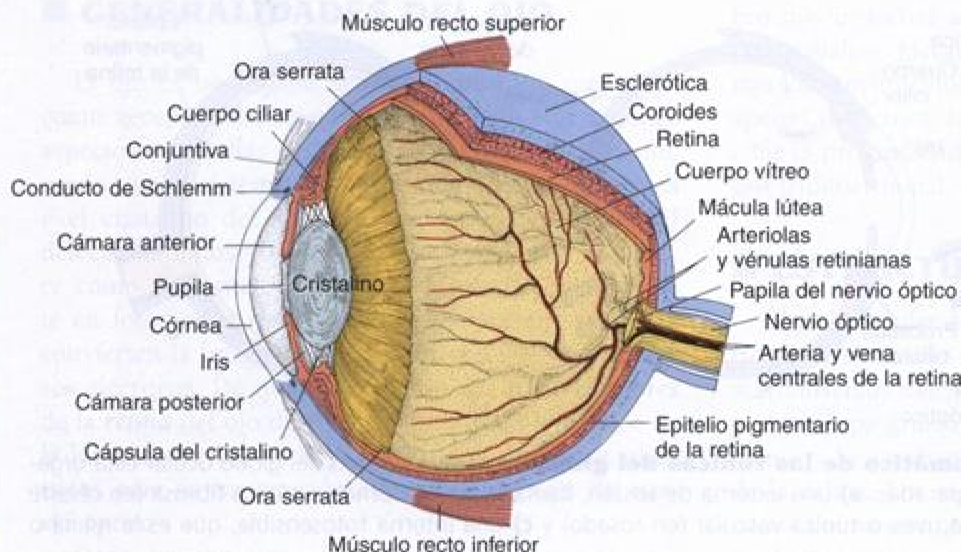


FIGURA 24.2. Diagrama esquemático de las estructuras internas del ojo humano. La retina está compuesta por una región fotosensible y una región no fotosensible que cumplen funciones diferentes. Obsérvese que la región fotosensible de la retina ocupa la parte posterior del globo ocular y su límite anterior está a la altura de la ora serrata. La región no fotosensible está situada por delante de la ora serrata y tapiza la cara interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris. También se ilustran las otras capas del globo ocular y la inserción de dos de los músculos extrínsecos sobre la esclerótica.

causa de su elasticidad, la forma del cristalino puede sufrir cambios leves en respuesta a la tensión del músculo ciliar. Estos cambios son importantes en la ***acomodación*** para el enfoque adecuado de los objetos cercanos. El humor acuoso y el cuerpo vítreo sólo desempeñan papeles menores en la refracción. Sin embargo, el humor acuoso tiene la importante función de proveer sustancias nutritivas a dos estructuras avasculares: el cristalino y la córnea. Además de transmitir la luz, el cuerpo vítreo contribuye a mantener la posición del cristalino y ayuda a conservar la retina nerviosa en contacto con el EPR.

Desarrollo embrionario del ojo

Para comprender las relaciones estructurales y funcionales poco habituales que existen en el ojo es útil estudiar cómo se forma este en el embrión.

Los tejidos oculares derivan del neuroectodermo, del ectodermo de revestimiento y del mesodermo

En el día 22 del desarrollo humano aparece la primera manifestación de lo que serán los ojos en la forma de depresiones poco profundas, los llamados ***surcos ópticos***, en los pliegues neurales a la altura del extremo craneano del embrión. Cuando se cierra el tubo neural estos surcos pares se evaginan para formar las ***vesículas ópticas*** (*fig. 24.3a*). A medida que cada vesícula óptica crece lateralmente, la conexión con el prosencéfalo (cerebro anterior) se adelgaza y constituye el pedículo óptico, mientras que el ectodermo de revestimiento suprayacente aumenta de espesor para formar la ***placoda cristaliniana***. Estos acontecimientos son seguidos por la invaginación concomitante de las vesículas ópticas y las placodas cristalinianas. La invaginación de la vesícula óptica determina que aparezca una estructura de dos capas con forma de copa llamada ***cúpula óptica*** (*fig. 24.3b*). La capa interna se convierte en la retina nerviosa mientras que la capa externa da origen al EPR.

La invaginación de la región central de cada placoda cristaliniana produce las ***vesículas cristalinianas***. En la quinta semana del desarrollo la vesícula cristaliniana se separa del ectodermo de revestimiento y queda ubicada en la boca de la cúpula óptica. Después del desprendimiento de la vesícula cristaliniana del ectodermo superficial este mismo sitio vuelve a aumentar de espesor para formar el epitelio anterior de la córnea. Luego las células mesenquimáticas de la periferia dan origen a la estroma y al epitelio posterior de la córnea.

A lo largo de la superficie inferior de cada cúpula y pedículo ópticos se desarrolla un surco que contiene vasos sanguíneos derivados del mesénquima. Estos surcos, conocidos como ***fisuras coroideas***, permiten que la arteria hialoidea se introduzca en el ojo e irrigue, a través de sus ramas, la cámara interna de la cúpula óptica, la vesícula cristaliniana y el mesénquima local. La sangre desoxigenada abandona estas estructuras por medio de la vena hialoidea. Las porciones distales de los vasos hialoideos se degeneran pero los segmentos proximales perduran como la ***arteria*** y la ***vena central de la retina***. Al final de la séptima semana los bordes de la fisura coroidea se fusionan y sobre la vesícula cristaliniana se forma un orificio redondeado, la futura pupila.

La capa externa de la cúpula óptica forma un epitelio monoestratificado de células pigmentadas (*fig. 24.3c*). La pigmentación comienza hacia el final de la quinta semana. La capa interna sufre una diferenciación compleja que la transforma en las nueve capas de la retina nerviosa. Ya en el séptimo mes hay células fotorrecep-

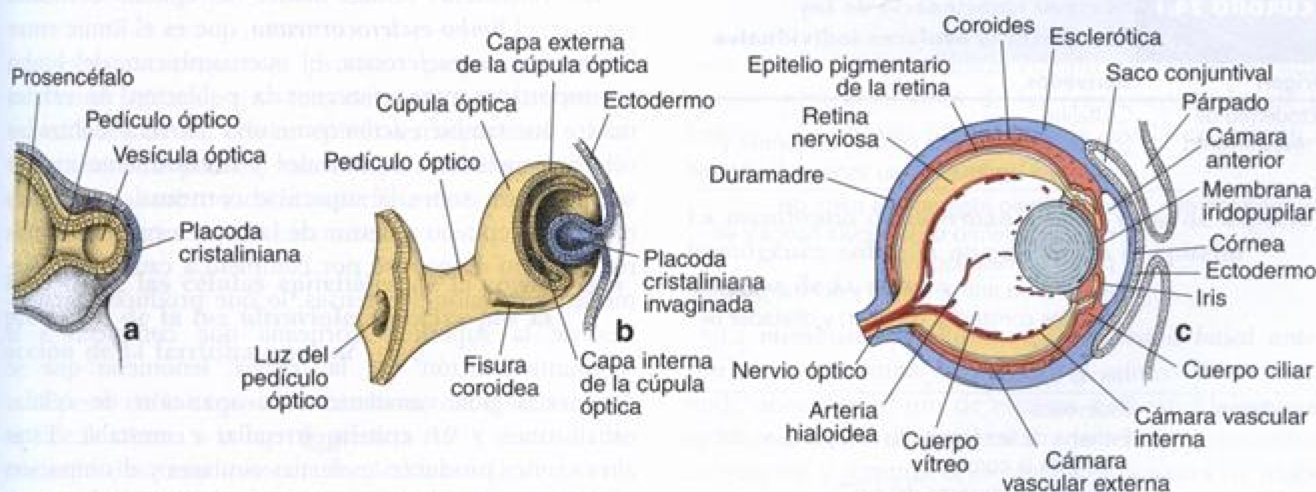


FIGURA 24.3. Dibujos esquemáticos que ilustran el desarrollo embrionario del globo ocular. **a.** Prosencéfalo y vesícula óptica en desarrollo en un embrión de 4 mm. **b.** Cúpula óptica bilaminar y vesícula cristaliniana en proceso de invaginación en un embrión de 7,5 mm. El pedículo óptico une el ojo en desarrollo con el cerebro. **c.** Ojo de un feto de 15 semanas. Ya han aparecido todas las túnicas oculares y la arteria hialoidea atraviesa el cuerpo vítreo desde el disco óptico hasta la superficie posterior del cristalino. (Modificada de Mann IC. The Development of the Human Eye. New York: Grune & Stratton, 1974.)

toras (conos y bastones) así como células bipolares, amacrinas y ganglionares y fibras nerviosas. La depresión macular comienza a desarrollarse durante el octavo mes y no se completa hasta seis meses después del nacimiento.

Durante el tercer mes el crecimiento de la cúpula óptica origina el cuerpo ciliar y el futuro iris, que posee un epitelio biestratificado por delante del cristalino. El mesodermo que está por fuera de esta región se convierte en la estroma del cuerpo ciliar y del iris. Ambas capas epiteliales del iris se pigmentan, a diferencia de lo que ocurre con el cuerpo ciliar, donde sólo la capa externa está pigmentada. En las personas de piel muy blanca no suele haber pigmento al nacer de manera que en ese momento el iris aparece de un color azul claro. Los músculos constrictor y dilatador de la pupila se desarrollan durante el sexto mes como derivados del neuroectodermo de la capa externa de la cúpula óptica.

En el *cuadro 24.1* se reseñan los orígenes embrionarios de las estructuras oculares individuales.

ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL OJO

Túnica fibrosa (esclerocórnea)

La córnea está compuesta por cinco estratos: tres capas celulares y dos capas no celulares

La córnea transparente (véanse figs. 24.1 y 24.2) tiene sólo 0,5 mm de espesor en su centro y alrededor de 1 mm en su periferia. Está compuesta por tres capas celulares que son de aspecto y origen distintos. Estas capas están separadas por dos membranas importantes que aparecen homogéneas cuando se miran con el microscopio óptico. En consecuencia, las cinco capas que se ven en un corte transversal de la córnea son las siguientes:

- *Epitelio anterior* (*epitelio corneano*)
- *Membrana de Bowman* (*membrana basal anterior*)
- *Estroma corneana*
- *Membrana de Descemet* (*membrana basal posterior*)
- *Epitelio posterior* (*"endotelio corneano"*)

CUADRO 24.1 Origen embrionario de las estructuras oculares individuales

Origen	Derivados
Ectodermo de revestimiento	Cristalino Epitelio anterior de la córnea, conjuntiva y glándula lagrimal con su sistema de drenaje
Neuroectodermo	Cuerpo vítreo (derivado en parte del neuroectodermo de la cúpula óptica y en parte del mesénquima) Epitelio de la retina, del iris y del cuerpo ciliar Músculos constrictor (esfínter) y dilatador de la pupila Nervio óptico
Mesodermo	Esclerótica Estroma de la córnea, del cuerpo ciliar, del iris y de la coroides Músculos extrínsecos del ojo Párpados (excepto la epidermis y la conjuntiva) Sistema hialoideo (la mayor parte del cual se degenera antes del nacimiento) Cubiertas del nervio óptico Tejido conjuntivo y vasos sanguíneos del ojo, órbita ósea y cuerpo vítreo

El epitelio anterior de la córnea es un epitelio estratificado plano no queratinizado

El ***epitelio anterior de la córnea*** (*fig. 24.4*), que es no queratinizado, está compuesto por unas cinco capas de células. En promedio mide unos 50 µm de espesor y se continúa con el epitelio conjuntival que tapiza la esclerótica contigua. Las células de este epitelio se adhieren entre sí por medio de desmosomas que están presentes en cortas prolongaciones interdigitadas. Al igual que en otros epitelios estratificados, como el de la piel, las células proliferan desde un estrato basal y se aplanan conforme alcanzan la superficie libre. Las células basales son cilíndricas bajas con núcleos redondeados u ovoides; las células superficiales adquieren una forma discoide o escamosa y sus núcleos son aplanados y picnóticos (véase fig. 24.4b). A medida que las células migran hacia la superficie los orgánulos citoplasmáticos desaparecen gradualmente, lo que indica una disminución progresiva de la actividad metabólica. Este epitelio tiene una capacidad de regeneración notable con un tiempo de recambio de alrededor de 7 días.

Las verdaderas células madre del epitelio corneano están en el ***limbo esclerocorneano***, que es el límite entre la córnea y la esclerótica. El microambiente del limbo es importante para mantener la población de células madre que también actúa como una "barrera" contra las células epiteliales conjuntivales y normalmente impide su migración sobre la superficie corneana. Las células madre del epitelio anterior de la córnea pueden disminuir mucho o agotarse por completo a causa de enfermedades o lesiones extensas, lo que produce alteraciones de la superficie corneana que conducen a la "conjuntivalización" de la córnea, fenómeno que se caracteriza por vascularización, aparición de células caliciformes y un epitelio irregular e inestable. Estas alteraciones producen molestias oculares y disminución de la visión. Las lesiones menores de la superficie corneana curan con rapidez por inducción de la proliferación de las células madre y su migración desde el limbo esclerocorneano para reparar el daño.

La gran cantidad de terminaciones nerviosas libres en el epitelio corneano lo tornan muy sensible al tacto. La estimulación de estos nervios, por ejemplo por cuer-

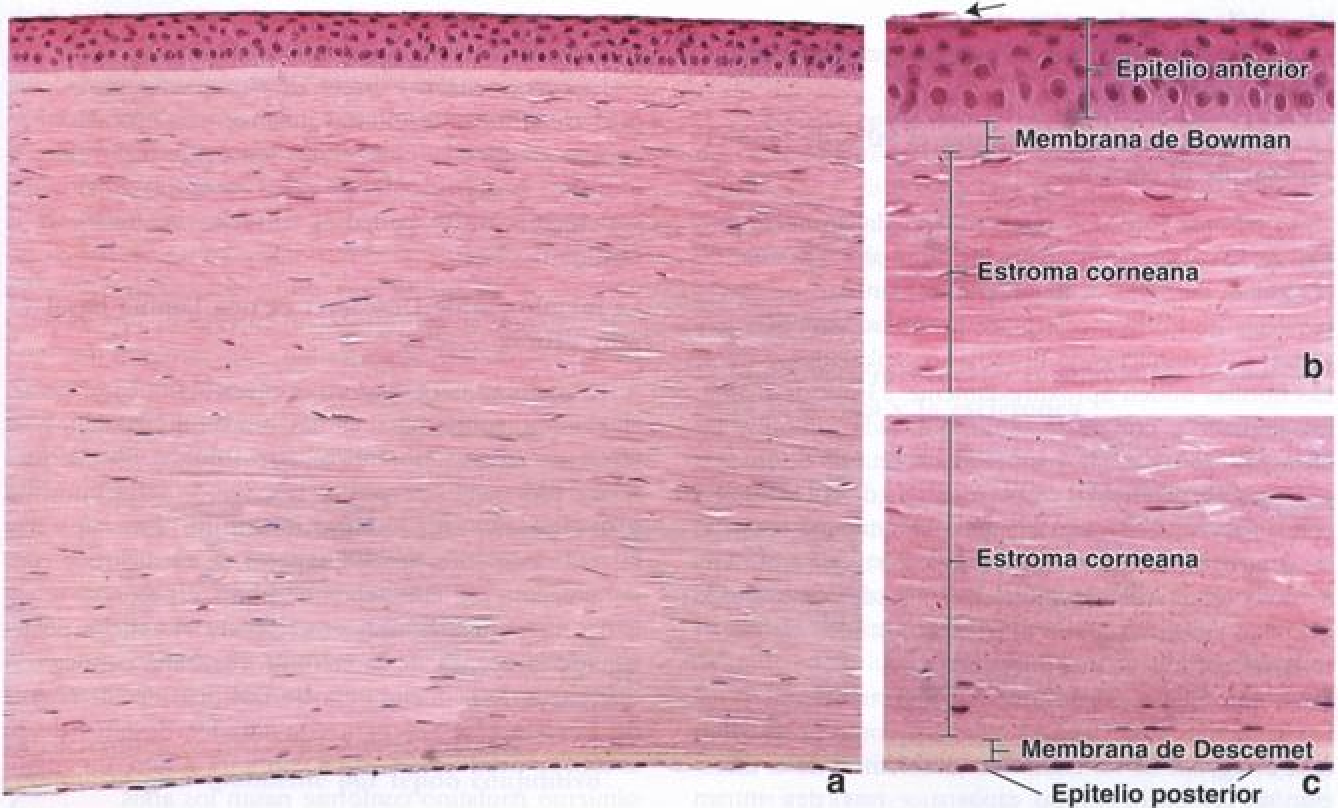


FIGURA 24.4. Microfotografía de la córnea. a. En esta microfotografía de un corte a través de todo el espesor de la córnea se ven la estroma y las dos superficies cubiertas por tipos diferentes de epitelios. La estroma corneana no contiene vasos sanguíneos ni linfáticos. 140 ×. **b.** Más aumento de la superficie anterior de la córnea con el que se ve la estroma cubierta por un epitelio estratificado plano (epitelio anterior de la córnea). Las células basales apoyadas sobre la membrana de Bowman, una capa condensada homogénea de estroma corneana, son cilíndricas bajas en contraste con las células superficiales aplanadas. Obsérvese que una de las células superficiales está en proceso de exfoliación. 280 ×. **c.** Microfotografía con más aumento de la superficie posterior de la córnea cubierta por un epitelio simple plano (epitelio posterior de la córnea). Estas células epiteliales están en contacto directo con el humor acuoso de la cámara anterior del ojo. Obsérvese la lámina basal muy gruesa (membrana de Descemet) de las células del epitelio posterior de la córnea. 280 ×.

pos extraños pequeños, produce parpadeo, epífora (secreción lagrimal) y a veces dolor intenso. Las microvellosidades de las células epiteliales superficiales ayudan a retener la película humectante formada por secreción lagrimal sobre toda la superficie de la córnea. Si se reseca, la córnea puede ulcerarse.

El DNA de las células epiteliales de la córnea está protegido de la luz ultravioleta nociva por la acción de la ferritina nuclear

A pesar de la exposición constante del epitelio anterior de la córnea a la luz ultravioleta (UV), el cáncer de este tejido es muy infrecuente. A diferencia de la epidermis, que también está expuesta a la radiación UV, en el epitelio corneano no hay melanina como mecanismo de defensa. La presencia de melanina en la córnea disminuiría la transmisión de la luz. En cambio, no hace mucho se demostró que los núcleos de las células epiteliales corneanas contienen ***ferritina***, una proteína que almacena hierro. Los estudios experimentales con córneas de aves han permitido comprobar que la ferritina nuclear protege al DNA de las células epiteliales de la lesión por radicales libres causada por la exposición a la luz UV.

La membrana de Bowman es una capa de aspecto homogéneo sobre la que se apoya el epitelio anterior de la córnea

La ***membrana de Bowman*** (***membrana basal anterior***) es una lámina homogénea y apenas fibrilar que mide unos 8 a 10 µm de espesor. Está situada entre el epitelio anterior de la córnea y la estroma conjuntiva subyacente y termina bruscamente a la altura de limbo esclerocorneano. Las fibrillas colágenas de la membrana de Bowman tienen un diámetro de unos 18 nm y su orientación es aleatoria. La membrana de Bowman le imparte cierta resistencia a la córnea pero lo más importante es que actúa como una barrera contra la diseminación de las infecciones. No se regenera; por lo tanto, cuando se lesiona se forma una cicatriz opaca

que puede alterar la visión. Además, las alteraciones de la membrana de Bowman se asocian con *erosiones corneanas recidivantes*.

La estroma corneana constituye el 90% de todo el espesor de la córnea

La *estroma* corneana, también llamada *sustancia propia* de la córnea, está compuesta por alrededor de 60 laminillas delgadas. Cada laminilla consiste en haces paralelos de fibrillas colágenas. Entre las laminillas hay capas casi completas de fibroblastos aplanados y finos. Las fibrillas miden aproximadamente 23 nm de diámetro y hasta 1 cm de longitud. En cada laminilla las fibras colágenas están dispuestas en una posición más o menos perpendicular respecto de las de las laminillas contiguas (*fig. 24.5*). La sustancia fundamental contiene los *proteoglucanos corneanos* (lumicano), que están formados por glucosaminoglucanos sulfatados (sobre todo queratán sulfato y condroitín sulfato) unidos de manera covalente a proteínas (decorina).

Se cree que el espaciamiento uniforme de las fibrillas colágenas y de las laminillas así como la *distribución ortogonal* de las laminillas (alternancia de la dirección de las fibrillas en las capas sucesivas) determinan la transparencia de la córnea. Los proteoglucanos, junto con el colágeno de tipo V, regulan el diámetro y el espaciamiento precisos de las fibrillas colágenas. La tumefacción corneana posterior a una lesión del epitelio anterior o del epitelio posterior altera esta distribución ortogonal normal y conduce a una disminución de la transparencia o a la opacidad de la córnea.

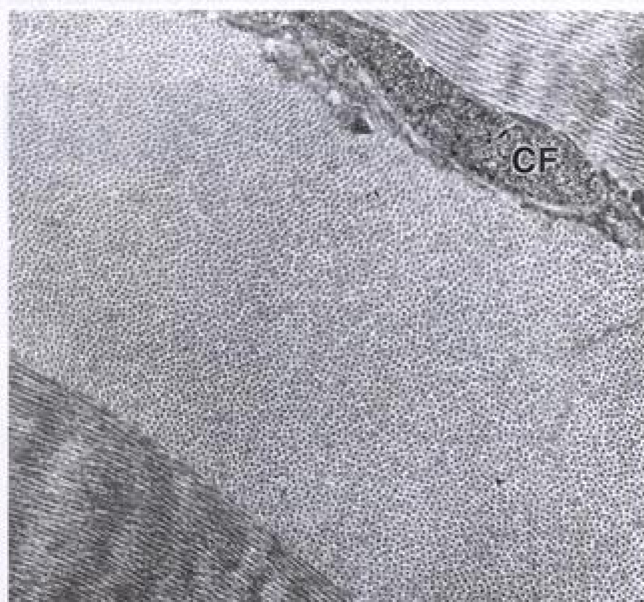


FIGURA 24.5. Microfotografía electrónica de la estroma corneana. Esta microfotografía electrónica muestra partes de tres laminillas y una porción de un fibroblasto corneano (*CF*) entre dos de ellas. Obsérvese que las fibras colágenas de las laminillas contiguas están orientadas perpendiculares entre sí. 16 700 ×.

La córnea normal carece de vasos sanguíneos y de pigmento. En las respuestas inflamatorias que afectan la córnea grandes cantidades de leucocitos neutrófilos y linfocitos migran desde los vasos sanguíneos del limbo esclerocorneano y penetran entre las laminillas de la estroma.

La membrana de Descemet es una lámina basal muy gruesa

La membrana de Descemet (membrana basal posterior) es la lámina basal de las células del epitelio posterior de la córnea (endotelio corneano). Es intensamente PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) positiva y su espesor puede alcanzar los 10 μm. Esta capa acelular de la córnea tiene el aspecto de un fieltro y consiste en una red entretejida de fibras y poros.

La membrana de Descemet separa el epitelio posterior de la córnea de la estroma corneana contigua. A diferencia de la membrana de Bowman, la membrana de Descemet se regenera con rapidez después de su lesión. Se produce en forma continua y sufre un engrosamiento paulatino conforme pasan los años.

Esta membrana se extiende periféricamente por debajo de la esclerótica en la forma de una malla conocida como *ligamento pectíneo* o *pectinado*. Las bandeletas que parten de este ligamento se insertan en el músculo ciliar y en la esclerótica y contribuirían a mantener la curvatura normal de la córnea al ejercer tensión sobre la membrana de Descemet.

El epitelio posterior de la córnea permite el intercambio metabólico entre la córnea y el humor acuoso

El epitelio posterior de la córnea consiste en una capa simple de células aplanadas que tapiza la superficie corneana que limita la cámara anterior del ojo (véase fig. 24.4). Las células están unidas por zonulae adherentes bien desarrolladas, zonulae occludentes relativamente permeables y desmosomas. Casi todos los intercambios metabólicos de la córnea ocurren a través de este epitelio, cuyas células poseen mitocondrias y vesículas abundantes, un retículo endoplasmático rugoso (RER) extenso y un aparato de Golgi importante. Son células con actividad endocítica que realizan transporte activo. En la membrana plasmática lateral hay ATPasa de Na^+/K^+.

La transparencia de la córnea requiere una regulación precisa del contenido de agua de la estroma. El daño físico o metabólico del epitelio posterior de la córnea conduce a la tumefacción rápida de la estroma corneana y, si la lesión es grave, a la opacidad de la córnea. Después de la restauración de la integridad epitelial suele producirse la destumefacción, aunque las córneas pueden edematizarse más allá de su capacidad

de autorreparación. Estas tumefacciones o edemas pueden producir opacidades focales permanentes causadas por la aglomeración de las fibrillas colágenas en la córnea edematizada. Los glucosaminoglucanos sulfatados esenciales que normalmente separan las fibras colágenas corneanas desaparecen de la córnea tumefacta.

El epitelio posterior de la córnea humana tiene una capacidad de proliferación limitada. Cuando el epitelio está muy dañado la única posibilidad de reparación consiste en el trasplante de una córnea de donante. Hay estudios recientes que indican que la periferia de la córnea constituye una zona de regeneración de las células del epitelio posterior. Sin embargo, poco después de trasplantada la córnea las células del epitelio posterior sufren inhibición por contacto al exponerse a la matriz extracelular de la membrana de Descemet. Debido a este hallazgo de factores inhibidores situados en la membrana de Descemet que impiden la proliferación de las células epiteliales la investigación corneana actual se ha concentrado en la inversión o la prevención de esta inhibición con factores de crecimiento exógenos.

La esclerótica es una capa opaca que está compuesta principalmente por tejido conjuntivo denso

La esclerótica es una capa fibrosa gruesa que contiene haces colágenos aplanados que transcurren en varias direcciones y en planos paralelos a su superficie. Tanto los haces colágenos como las fibrillas que los componen son de diámetro y disposición irregular. Dispersas entre los haces de colágeno hay redes finas de fibras elásticas y una cantidad moderada de sustancia fundamental. Entre estas fibras hay fibroblastos entremezclados (lámina 103, fig. 2, p. 926).

La opacidad de la esclerótica, al igual que la de otros tejidos conjuntivos densos, es causada sobre todo por la irregularidad de su estructura. La esclerótica está perforada por vasos sanguíneos, nervios y el par craneano II (nervio óptico) (véase fig. 24.2). Su espesor es de 1 mm en la parte posterior, de 0,3 a 0,4 mm en el ecuador y de 0,7 mm a la altura del margen o limbo esclerocorneano.

La esclerótica se divide en tres capas de límites poco definidos:

- ***Lámina epiescleral*** (***epiesclerótica***), que es la capa externa de tejido conjuntivo laxo contigua al tejido adiposo periorbitario.
- ***Sustancia propia***, ***esclerótica propiamente dicha*** o ***cápsula de Tenon***, que es la fascia conjuntiva que reviste el globo ocular y está compuesta por una red densa de fibras colágenas gruesas.
- ***Lámina fusca*** (***lámina supracoroidea***), que corresponde a la superficie interna de la esclerótica, está situada junto a la coroides y contiene fibras colágenas más delgadas y fibras elásticas así también fibroblastos, melanocitos, macrófagos y otras células del tejido conjuntivo.

El ***espacio epiescleral*** (***espacio de Tenon***) está ubicado entre la lámina epiescleral y la sustancia propia de la esclerótica. Este espacio y el tejido adiposo periorbitario circundante permiten que el globo ocular rote libremente dentro de la órbita. Los tendones de los músculos extrínsecos del ojo se insertan en la sustancia propia de la esclerótica.

El limbo esclerocorneano es la zona de transición entre la córnea y la esclerótica

En el límite entre la córnea y la esclerótica (*fig. 24.6* y lámina 103, fig. 1, p. 926), la membrana de Bowman termina de manera súbita. El epitelio suprayacente en este sitio aumenta de espesor desde las 5 capas de la córnea hasta las 10 o 12 capas de la conjuntiva. La superficie del limbo está compuesta por dos tipos bien definidos de células epiteliales: un tipo es el de las células conjuntivales y el otro es el de las células epiteliales corneanas.

En este límite las laminillas corneanas se tornan menos regulares a medida que se mezclan con los haces oblicuos de fibras colágenas de la esclerótica. Aquí también ocurre una transición brusca entre la córnea avascular y la esclerótica muy vascularizada.

La región del limbo, específicamente el ***ángulo iridocorneano***, contiene el aparato de drenaje del humor acuoso (*fig. 24.7*). En la capa de la estroma, varios canales revestidos de endotelio, que en conjunto se denominan ***malla trabecular*** (o ***espacios de Fontana***), confluyen para formar el ***conducto de Schlemm***, que circunda la córnea como un anillo (figs. 24.6 y 24.7). El humor acuoso es producido por los procesos ciliares que rodean el cristalino en la cámara posterior del ojo. El líquido pasa de la cámara posterior a la anterior a través de la abertura potencial valvulada entre el iris y el cristalino. Luego el humor acuoso atraviesa los orificios de la malla trabecular en el limbo esclerocorneano para llegar hasta el conducto de Schlemm. Desde aquí, a través de troncos colectores llamados ***venas acuosas*** (porque transportan humor acuoso en lugar de sangre), el líquido pasa al plexo venoso epiescleral y se mezcla con la sangre.

Túnica vascular (úvea)

El iris, la porción más anterior de la túnica vascular, forma un diafragma contráctil delante del cristalino

El ***iris*** se origina en el límite anterior del cuerpo ciliar (*fig. 24.7*) y está adherido a la esclerótica unos 2 mm por detrás del limbo esclerocorneano. La ***pupila*** es el orificio central de este disco delgado. El iris es empujado levemente hacia adelante al cambiar de tama-

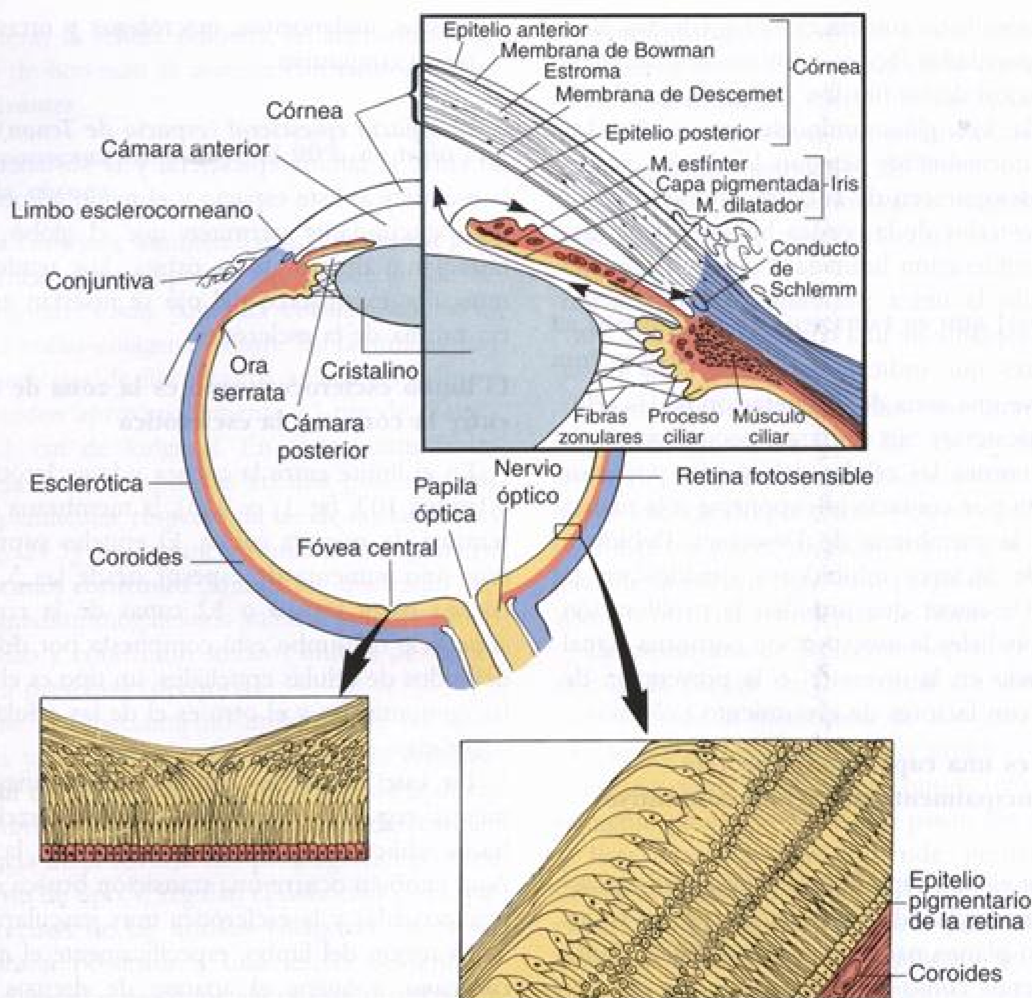


FIGURA 24.6. Diagrama esquemático de la estructura del ojo. Aquí se ilustra un corte horizontal del globo ocular con las capas de su pared señaladas en colores diferentes. **Detalle superior.** Ampliación de las cámaras anterior y posterior para mostrar mejor los detalles. Obsérvese el sentido del flujo del humor acuoso (*flechas*), que drena en el conducto de Schlemm a la altura del ángulo iridocorneano. **Detalles inferiores.** Organización típica de las células y las fibras nerviosas en la fóvea central (*izquierda*) y en el resto de la retina nerviosa (*derecha*).

ño en respuesta a la intensidad de la luz. Está compuesto por una estroma de tejido conjuntivo muy vascularizado que en su superficie posterior tiene una cubierta de células muy pigmentadas que corresponden al ***epitelio pigmentado posterior*** del iris (*fig. 24.8*). La lámina basal de estas células mira hacia la cámara posterior del ojo. El grado de pigmentación es tal que con el microscopio óptico no se pueden ver el núcleo celular ni las características del citoplasma. Por debajo de este estrato hay una capa de células mioepiteliales, el ***mioepitelio pigmentado anterior***. Las porciones apicales (posteriores) de estas células mioepiteliales están repletas de gránulos de melanina que contribuyen eficazmente a desdibujar los límites con las células epiteliales pigmentadas posteriores contiguas. Las porciones basales (anteriores) de las células mioepiteliales tienen prolongaciones que contienen elementos contráctiles que se extienden radialmente y en conjunto forman el ***músculo dilatador de la pupila*** del iris. Las prolongaciones contráctiles están envueltas por una lámina basal que las separa de la estroma contigua.

La constricción pupilar es producida por células musculares lisas ubicadas en la estroma del iris cerca del borde de la pupila. En conjunto estas células de orientación circunferencial forman el ***músculo constrictor de la pupila***.

En la superficie anterior del iris hay muchos surcos y crestas que pueden verse con el oftalmoscopio en el examen clínico. Cuando se la inspecciona con el microscopio óptico esta superficie aparece como una capa discontinua de fibroblastos y melanocitos. La cantidad de melanocitos en la estroma es la causa de la variación en el color de los ojos. La función de estas células pigmentadas en el iris es absorber rayos luminosos. Si en la estroma hay pocos melanocitos el color de los ojos, que es azul, deriva de la luz reflejada por el pigmento que hay en las células de la superficie posterior del iris. Conforme aumenta la cantidad de pig-

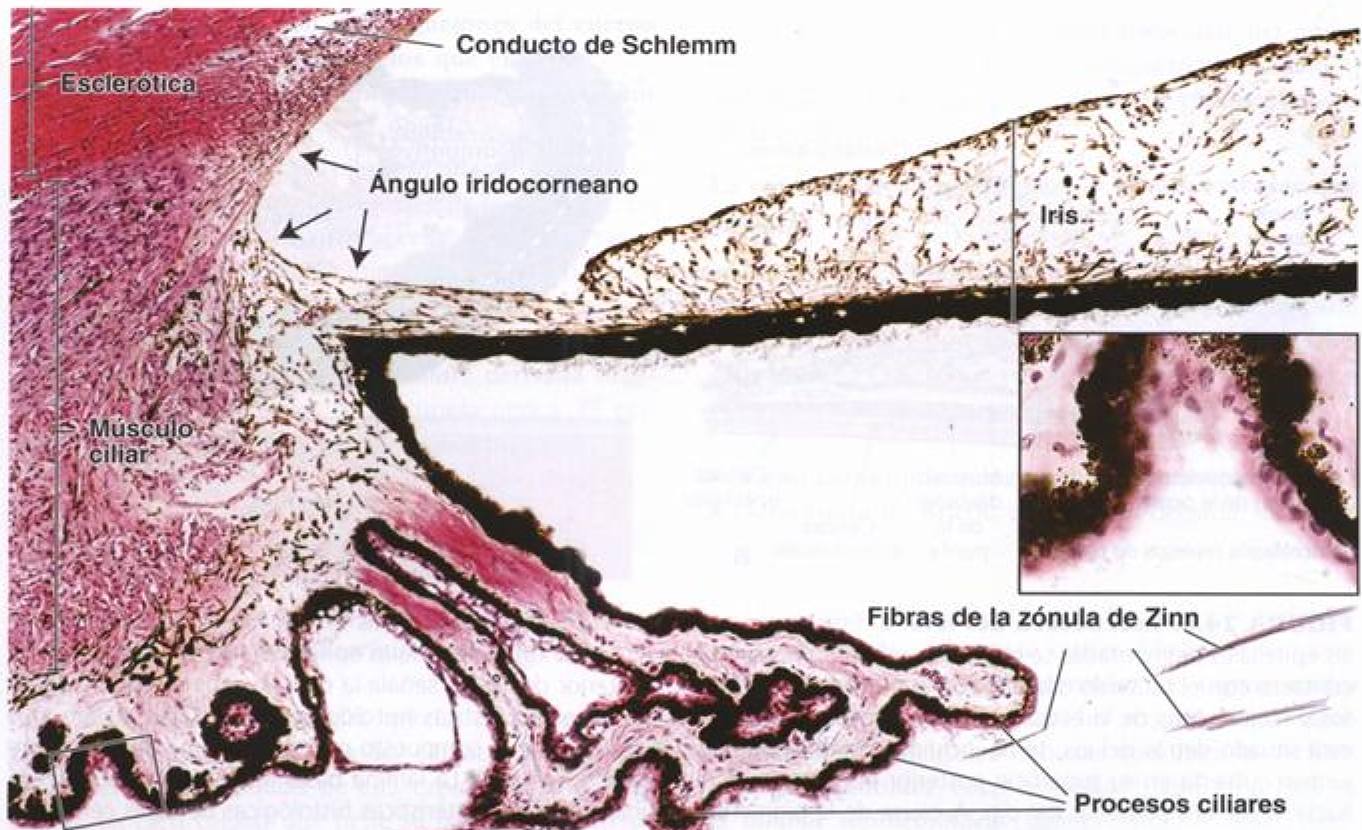


FIGURA 24.7. Microfotografía del cuerpo ciliar y del ángulo iridocorneano. En esta microfotografía de un corte del ojo humano se muestran la porción anterior del cuerpo ciliar y partes del iris y de la esclerótica. La superficie interna del cuerpo ciliar forma sobreelevaciones con aspecto de crestas orientadas radialmente (llamadas procesos ciliares) sobre las cuales se fijan las fibras de la zónula de Zinn. El cuerpo ciliar contiene el músculo ciliar, tejido conjuntivo con vasos sanguíneos de la túnica vascular y el epitelio ciliar, que tiene a su cargo la producción del humor acuoso. En posición anterior con respecto al cuerpo ciliar, entre el iris y la córnea, está el ángulo iridocorneano. El conducto de Schlemm ubicado muy cerca de este ángulo drena el humor acuoso para regular la presión intraocular. 120 ×. El **detalle** muestra que el epitelio ciliar está compuesto por dos capas: la capa pigmentada externa y la capa pigmentada interna. 480 ×.

mento presente en la estroma el color cambia de azul a tonos de verde azulado, gris y, por último, pardo o castaño.

El esfínter de la pupila está inervado por nervios parasimpáticos mientras que el músculo dilatador de la pupila está bajo control nervioso simpático

El tamaño pupilar es controlado por la contracción de los músculos esfínter (constrictor) y dilatador de la pupila. El proceso de ***adaptación*** (aumento o disminución del tamaño de la pupila) asegura que sólo entre en el ojo la cantidad de luz adecuada. Los dos músculos que participan activamente en la adaptación son:

- *Músculo esfínter de la pupila*, una banda circular de células musculares lisas (lámina 102, fig. 1, p. 924). Este músculo está inervado por fibras parasimpáticas transmitidas con el nervio oculomotor (par craneano III) y su función es reducir el tamaño pupilar en respuesta a la luz intensa. La falta de respuesta pupilar ante la luz intensa –"pupila fija y dilatada"– es un signo clínico importante de disfunción nerviosa o encefálica.
- *Músculo dilatador de la pupila*, una lámina delgada de prolongaciones contráctiles de células mioepiteliales pigmentadas con orientación radial que constituyen el epitelio pigmentado anterior del iris. Este músculo está inervado por fibras simpáticas provenientes del ganglio cervical superior y su función es aumentar el diámetro pupilar en respuesta a la luz débil.

El cuerpo ciliar es la porción anterior engrosada de la túnica vascular y está situado entre el iris y la coroides

El *cuerpo ciliar* se extiende posterolateralmente por unos 6 mm desde la raíz del iris hasta la *ora serrata* (véase fig. 24.2). Visto desde atrás, el borde lateral de la ora serrata exhibe de 17 a 34 surcos o crenaciones que marcan el límite anterior tanto de la retina como de la coroides. El tercio anterior del cuerpo ciliar tiene alrededor de 75 crestas radiales o ***procesos ciliares*** (véase

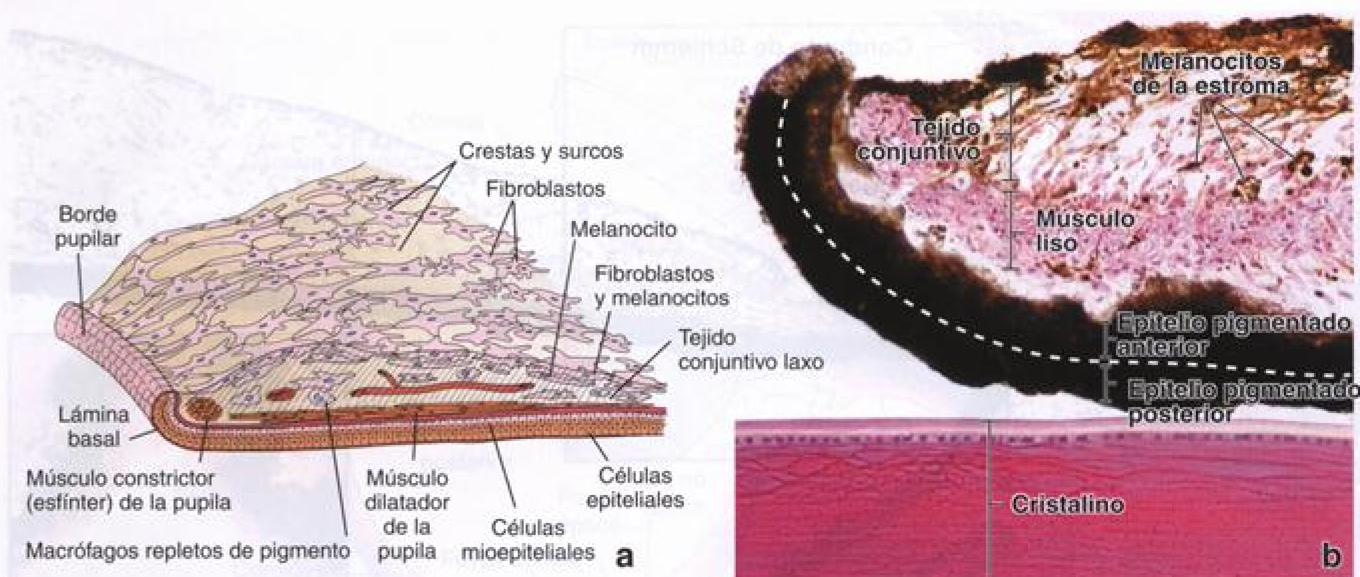


FIGURA 24.8. Estructura del iris. a. Este diagrama esquemático muestra las capas del iris. Obsérvese que las células epiteliales pigmentadas se reflejan en el borde pupilar del iris. Las dos capas de células epiteliales pigmentadas están en contacto con el músculo dilatador de la pupila. En la superficie anterior del iris se señala la capa incompleta de fibroblastos y melanocitos de la estroma. **b.** Microfotografía que muestra las características histológicas del iris. El cristalino, que está situado detrás del iris, se ha incluido con fines de orientación. El iris está compuesto por una estroma de tejido conjuntivo cubierta en su superficie posterior por el epitelio pigmentado posterior. La lámina basal (que aquí no se ve) mira hacia la cámara posterior del ojo. A causa de la pigmentación intensa, las características histológicas de estas células no pueden distinguirse. Justo por delante de estas células se halla el mioepitelio pigmentado anterior (la *línea de puntos* separa las dos capas). Obsérvese que la porción posterior de las células mioepiteliales contiene melanina, mientras que la porción anterior posee los elementos contráctiles que forman el músculo dilatador de la pupila del iris. El músculo constrictor de la pupila es visible en la estroma. El color del iris depende de la cantidad de melanocitos dispersos en la estroma de tejido conjuntivo. Obsérvese el cristalino en la parte inferior de la microfotografía. 570 ×.

fig. 24.7). Las fibras de la zónula de Zinn surgen de los surcos que hay entre los procesos ciliares.

Las capas del cuerpo ciliar son similares a las del iris y consisten en una estroma y un epitelio. La estroma se divide en dos capas:

- Una capa externa de músculo liso (el ***músculo ciliar***), que forma la mayor parte del volumen del cuerpo ciliar.
- Una región vascular interna que se extiende dentro de los procesos ciliares.

La capa epitelial que reviste la superficie interna del cuerpo ciliar es una continuación directa de las dos capas epiteliales retinianas (véase fig. 24.1).

El músculo ciliar está organizado en tres porciones o grupos funcionales de fibras musculares lisas

El músculo liso del cuerpo ciliar tiene su inserción proximal (origen) en el espolón escleral, una proyección con forma de cresta de la superficie interna de la esclerótica a la altura del limbo esclerocorneano. Las fibras musculares se extienden en varias direcciones y se clasifican en tres grupos funcionales de acuerdo con su dirección y el sitio donde se insertan distalmente (inserción):

- ***Porción meridional*** (o ***longitudinal***), que consiste en las fibras musculares externas que se dirigen hacia atrás y se introducen en la estroma de la coroides. La función principal de estas fibras es estirar la coroides. También contribuirían a abrir el ángulo iridocorneano y facilitarían el drenaje del humor acuoso.
- ***Porción radial*** (u ***oblicua***), que consiste en los haces de fibras musculares más profundos que se irradian a la manera de un abanico para insertarse en el cuerpo ciliar. Su contracción determina que el cristalino se aplane y pueda enfocar para la visión distante.
- ***Porción circular*** (o ***esfinteriana***), que consiste en los haces musculares internos orientados de manera circular para formar un esfínter. Su contracción reduce la tensión sobre el cristalino y permite que éste se acomode para la visión cercana.

El examen de un preparado histológico no permite discernir con claridad la disposición de las fibras musculares sino que el agrupamiento descrito se comprueba con técnicas de microdisección.

Los procesos ciliares son prolongaciones del cuerpo ciliar con forma de crestas de los que emergen fibras zonulares que se extienden hacia el cristalino

Los procesos ciliares son engrosamientos de la región vascular interna del cuerpo ciliar que están en continuidad con las capas vasculares de la coroides. En los procesos ciliares hay fibras elásticas dispersas y macrófagos con gránulos de pigmento melánico (lámina 102, fig. 2, p. 932). Los procesos ciliares y el cuerpo ciliar están cubiertos por una capa doble de células epiteliales cilíndricas (el ***epitelio ciliar***) derivada originalmente de las dos capas de la cúpula óptica. El epitelio ciliar cumple tres funciones principales:

- Secreción de humor acuoso.
- Participación en la ***barrera hematoacuosa*** (una parte de la ***barrera hematoocular***, véase luego).
- Secreción y anclaje de las ***fibras zonulares*** que forman el ***ligamento suspensorio del cristalino***.

La capa celular interna del epitelio ciliar tiene una lámina basal que mira hacia las cámaras posterior y vítrea del ojo. Las células de esta capa carecen de pigmento. La capa celular que tiene su lámina basal frente a la estroma de tejido conjuntivo del cuerpo ciliar contiene mucho pigmento y está en continuidad directa con la capa epitelial pigmentada de la retina. El epitelio ciliar biestratificado se continúa sobre el iris, donde se convierte en el epitelio pigmentado posterior y el mioepitelio pigmentado anterior. Las fibras zonulares (de Zinn) se extienden desde la lámina basal de las células epiteliales no pigmentadas de los procesos ciliares hasta insertarse en la cápsula del cristalino (la lámina basal engrosada de las células epiteliales del cristalino).

Las células de la capa no pigmentada poseen todas las características de las células de los epitelios que se ocupan del transporte de agua y de iones, a saber, uniones intercelulares complejas con zonulae occludentes bien desarrolladas, pliegues laterales y basales extensos y ATPasa de Na^+/K^+ en la membrana plasmática lateral. Además, tienen un RER y un aparato de Golgi intrincados, lo que concuerda con su papel en la secreción de las fibras de la zónula de Zinn. Las células de la capa pigmentada tienen una zona de unión menos desarrollada y los espacios intercelulares laterales con frecuencia son grandes e irregulares. Las superficies apicales de las dos capas celulares están unidas por desmosomas y nexos (uniones de hendidura); esto crea espacios "luminales" discontinuos llamados ***canales ciliares***.

El ***humor acuoso*** tiene una composición iónica similar a la del plasma pero contiene menos del 0,1% de proteínas (en comparación con el 7% que contiene el plasma). Sale del cuerpo ciliar hacia el cristalino y luego pasa entre este y el iris para llegar a la cámara anterior del ojo (véase fig. 24.6). Allí, a la altura del ángulo iridocorneano, se filtra por la malla trabecular del limbo esclerocorneano para llegar al conducto de Schlemm, que finalmente lo transporta hacia los plexos venosos de la esclerótica.

La coroides es la porción de la túnica vascular que cubre la retina

La ***coroides*** es una lámina vascular de color pardo oscuro y de un espesor de sólo 0,25 mm en la parte posterior y de 0,1 mm en la parte anterior que está ubicada entre la esclerótica y la retina (véase fig. 24.1). En la coroides se distinguen dos capas:

- ***Capa coriocapilar***, una lámina vascular interna.
- ***Membrana de Bruch***, una lámina delgada, amorfa e hialina.

La coroides está adherida con firmeza a la esclerótica en los bordes del nervio óptico. Un espacio potencial, llamado ***espacio pericoroideo*** o ***supracoroideo*** (entre la esclerótica y la retina), es atravesado por ***laminillas*** o bandas delgadas oblicuas que unen la esclerótica con la coroides. Estas laminillas tienen su origen en la ***lámina supracoroidea*** (lámina fusca) y están compuestas por melanocitos aplanados grandes dispersos entre elementos del tejido conjuntivo como fibras colágenas y elásticas, fibroblastos, macrófagos, linfocitos, plasmocitos y mastocitos. Las laminillas se extienden en profundidad para rodear los vasos del resto de la coroides. En este tejido hay células musculares libres no asociadas con los vasos sanguíneos. En la lámina supracoroidea también hay vías linfáticas llamadas ***espacios linfáticos epicoroideos***, vasos ciliares posteriores largos y cortos y nervios que transcurren hacia la región anterior del globo ocular.

La mayor parte de los vasos disminuyen de calibre conforme se van acercando a la retina. Los elementos vasculares más grandes continúan hacia adelante más allá de la ora serrata y se introducen en el cuerpo ciliar. Estos vasos pueden verse con el oftalmoscopio. Casi todos los más grandes son venas que describen trayectos arremolinados antes de atravesar oblicuamente la esclerótica en la forma de venas vorticosas. La capa vascular interna, organizada en un solo plano, recibe el nombre de ***capa coriocapilar***. Su función es nutrir las células de la retina. Los capilares fenestrados tienen luces grandes y de forma irregular. En la región de la fóvea central la capa coriocapilar es más gruesa y la red capilar es más densa. Esta capa finaliza a la altura de la ora serrata.

La ***membrana de Bruch*** mide entre 1 y 4 µm de espesor y está situada entre la capa coriocapilar y el epitelio pigmentario de la retina. Se extiende desde el nervio óptico hasta la ora serrata, donde sufre modificaciones antes de continuar hacia el cuerpo ciliar. Es una lámina amorfa delgada y refráctil que también se

conoce como ***lámina*** o ***membrana vítrea***. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se comprueba que su estructura es multilaminar con una capa central de fibras elásticas y colágenas. En la membrana de Bruch se distinguen cinco capas diferentes:

- La lámina basal de las células endoteliales de la capa coriocapilar.
- Una capa de fibras colágenas de alrededor de 0,5 µm de espesor.
- Una capa de fibras elásticas de unos 2 µm de espesor.
- Una segunda capa de fibras colágenas (con lo que se forma como un "emparedado" con el tejido elástico en el medio).
- La lámina basal de las células epiteliales retinianas.

A la altura de la ora serrata las capas colágenas y elásticas desaparecen en la estroma ciliar y la membrana de Bruch se continúa con la lámina basal del EPR del cuerpo ciliar.

Túnica nerviosa (retina)

La retina es la capa más interna del globo ocular

La retina, que deriva de las capas interna y externa de la cúpula óptica, es la más interna (profunda) de las tres túnicas concéntricas del globo ocular (véase fig. 24.1c). Está compuesta por dos capas básicas:

- ***Retina nerviosa*** o ***retina propiamente dicha***, la capa interna que contiene los fotorreceptores.
- ***Epitelio pigmentario de la retina*** (***EPR***), la capa externa contigua y adherida con firmeza a la capa coriocapilar de la coroides a través de la membrana de Bruch.

Entre las dos capas de la retina hay un espacio potencial. Las dos capas pueden separarse mecánicamente durante la técnica histológica utilizada para la preparación de las muestras. La separación de estas capas ("desprendimiento de la retina") (véase el recuadro 24.2) también puede ocurrir en las personas vivas como consecuencia de enfermedades o traumatismos oculares.

En la retina nerviosa se distinguen dos regiones o porciones con función diferente:

- La ***región no fotosensible*** (***porción no visual***), ubicada por delante de la ora serrata, que reviste la superficie interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris (esta parte de la retina ya se ha descrito en las secciones sobre el iris y el cuerpo ciliar).
- La ***región fotosensible*** (***porción óptica***), que reviste la superficie interna del ojo, por detrás de la ora serrata, excepto donde es perforada por el nervio óptico (véase fig. 24.1).

El sitio donde el nervio óptico se origina en la retina se denomina ***disco óptico*** o ***papila óptica***. Dado que la papila óptica carece de fotorreceptores es un punto ciego en el campo visual. La ***fóvea central***, que es una depresión poco profunda situada unos 2,5 mm por fuera del disco óptico, es la región de mayor agudeza visual. El eje visual del ojo pasa por la fóvea, que está rodeada por una región amarillenta llamada ***mácula lútea***. En términos relativos la fóvea es la región de la retina que contiene la concentración mayor y la distribución mejor ordenada de los elementos visuales.

Recuadro 24.1 Correlación clínica: glaucoma

El ***glaucoma*** es una entidad clínica secundaria al aumento de la presión intraocular. Puede ser consecuencia de un exceso de secreción de humor acuoso o del impedimento de su drenaje desde la cámara anterior. Los tejidos internos del ojo, en particular la retina, se mantienen por la difusión de oxígeno y sustancias nutritivas desde los vasos intraoculares. La sangre fluye normalmente dentro de estos vasos (que comprenden capilares y venas) cuando su presión hidrostática supera la presión intraocular. Si se impide el drenaje del humor acuoso la presión intraocular aumenta porque las túnicas del ojo no permiten la expansión de la pared. Esta hipertensión afecta la nutrición y la función normales de la retina. Los trastornos visuales asociados con el glaucoma incluyen visión borrosa y alteraciones de la adaptación a la oscuridad (síntomas que indican una pérdida de la función retiniana normal) así como la aparición de halos alrededor de los objetos luminosos (un síntoma que indica lesión del epitelio posterior de la córnea). Si el glaucoma no se trata la retina queda lesionada de manera permanente y sobreviene la ceguera. El tratamiento consiste en reducir la presión intraocular mediante la disminución del ritmo de producción del humor acuoso o la eliminación de la causa de la obstrucción del drenaje normal. Desde hace poco se utilizan como tratamiento farmacológico de elección los inhibidores de la ***anhidrasa carbónica***, que inhiben específicamente la isoenzima CA-II, que desempeña un papel importante en la producción de humor acuoso en los seres humanos. La dorzolamida y la brinzolamida son dos inhibidores de la anhidrasa carbónica que están disponibles actualmente en el comercio en la forma de gotas oculares para tratar el glaucoma.

Capas de la retina

Diez capas de células con sus prolongaciones forman la retina nerviosa

Antes de describir las diez capas de la retina es importante identificar los tipos celulares que hay en ella. Esta identificación ayudará a entender las relaciones funcionales entre las células. Los estudios de la retina realizados en primates han permitido identificar 15 tipos de neuronas que forman por lo menos 38 tipos diferentes de sinapsis. Por razones de conveniencia, las neuronas y las células de sostén pueden clasificarse en cuatro grupos celulares (*fig. 24.9*):

- *Fotorreceptores*, que son los ***conos*** y los ***bastones*** de la retina.
- *Neuronas de conducción*, que son las ***células bipolares*** y las ***células ganglionares***.
- *Neuronas de asociación* y otras neuronas, que son las ***células horizontales***, las ***células centrífugas***, las ***células interplexiformes*** y las ***células amacrinas***.
- *Células de sostén*, que son las ***células de Müller***, los ***microgliocitos*** y los ***astrocitos***.

La distribución y las asociaciones específicas de los núcleos y las prolongaciones de estas células determinan que la retina esté organizada en diez capas que se identifican con el microscopio óptico. De afuera hacia adentro estas capas son las siguientes (figs. 24.9 y 24.10):

1. ***Epitelio pigmentario***, la capa externa de la retina, que en realidad no pertenece a la retina nerviosa sino que está asociada con ella.
2. ***Capa de conos y bastones***, que contiene los segmentos externo e interno de las células fotorreceptoras.
3. ***Capa*** (o ***membrana***) ***limitante externa***, el límite superficial (apical) de las células de Müller.
4. ***Capa nuclear externa***, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de los conos y los bastones.
5. ***Capa plexiforme externa***, en la que se hallan las prolongaciones de los conos y los bastones y las prolongaciones de las células horizontales, las células amacrinas y las neuronas bipolares con las que establecen sinapsis.

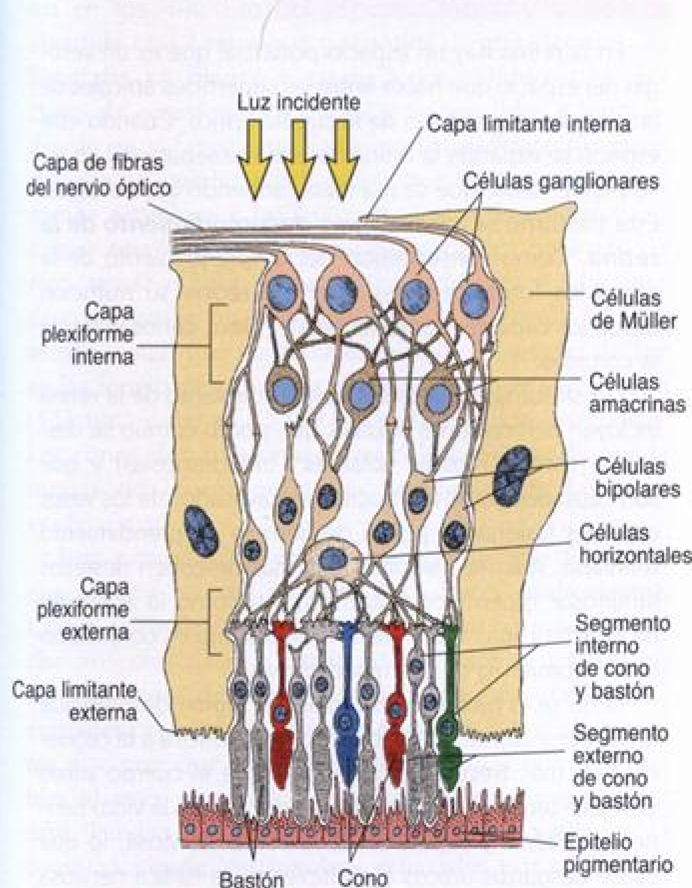


FIGURA 24.9. Dibujo esquemático de las capas de la retina. Se indica la interrelación de las neuronas. La luz llega a la retina y atraviesa las capas internas (profundas) antes de alcanzar las regiones fotorreceptoras de los conos y los bastones que están estrechamente asociadas con el epitelio pigmentario.

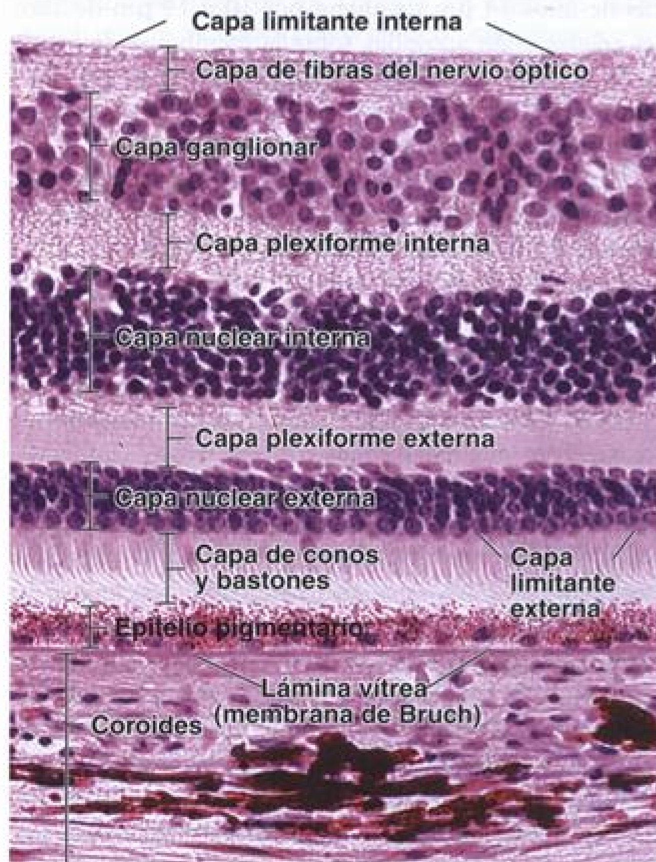


FIGURA 24.10. Microfotografía de una retina humana. Según las características histológicas visibles con el microscopio óptico, la retina puede dividirse en diez capas como se indica en esta microfotografía. Obsérvese que la membrana de Bruch (lámina vítrea) separa la capa interna de la túnica vascular (coroides) del epitelio pigmentario de la retina. 440 ×.

6. *Capa nuclear interna*, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de las células horizontales, amacrinas, bipolares y de Müller.
7. *Capa plexiforme interna*, en la que se encuentran las prolongaciones de las células horizontales, amacrinas, bipolares y ganglionares que establecen sinapsis entre sí.
8. *Capa ganglionar*, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de las células ganglionares.
9. *Capa de fibras del nervio óptico*, formada por las prolongaciones axónicas de las células ganglionares que salen de la retina hacia el cerebro.
10. *Capa (o membrana) limitante interna*, compuesta por la lámina basal de las células de Müller.

Cada una de las capas se describe con más detalles en las secciones que siguen a continuación (véanse los números correspondientes).

Las células del EPR (capa 1) poseen extensiones que rodean las prolongaciones de los conos y los bastones

El *EPR* consiste en una capa simple de células cúbicas de unos 14 µm de ancho por 10 a 14 µm de alto; las células están apoyadas sobre la membrana de Bruch de la coroides. Las células pigmentarias son más altas en la fóvea central y las regiones contiguas, lo que explica el color más oscuro de esa región.

Las células epiteliales contiguas están adheridas por complejos de unión compuestos por nexos (uniones de hendidura) y zonulae occludentes y adherentes intrincadas. Este complejo de unión forma la ***"barrera hematorretiniana"***.

Las células pigmentarias poseen vainas cilíndricas en su superficie apical que están asociadas, pero no en contacto directo, con el extremo de las prolongaciones fotorreceptoras de los conos y los bastones contiguos. Prolongaciones citoplasmáticas complejas se proyectan por una distancia breve entre los segmentos fotorreceptores de los conos y los bastones. En muchas de estas prolongaciones hay una gran cantidad de gránulos de melanina alargados que son diferentes de los que aparecen en otros sitios del globo ocular. Estos gránulos se aglomeran en el lado celular más cercano a los conos y los bastones y constituyen la característica más prominente de las células. El núcleo, con sus numerosas escotaduras irregulares, está ubicado cerca de la membrana plasmática basal contigua a la membrana de Bruch. Las células también contienen material fagocitado de las prolongaciones de los fotorreceptores en la forma de restos laminillares dentro de cuerpos residuales o fagosomas. En el citoplasma hay un aparato de Golgi supranuclear y una red extensa de retículo endoplasmático liso (REL) que rodea los gránulos de melanina y los cuerpos residuales.

El EPR cumple varias funciones importantes, a saber:

- *Absorción de la luz* que atraviesa la retina nerviosa para impedir su reflexión y el brillo resultante.
- *Aislamiento de las células retinianas* de las sustancias transportadas en la sangre. Este epitelio es un componente principal de la ***barrera hematorretiniana*** formada por las zonulae occludentes entre las células pigmentarias.
- Paticipación en la ***restauración de la fotosensibilidad*** de los pigmentos visuales que se disociaron en respuesta a la luz. En las células del epitelio pigmentario está el aparato metabólico de resíntesis de los pigmentos visuales.
- *Fagocitosis y eliminación* de los discos membranosos de los segmentos externos de las células fotorreceptoras retinianas (conos y bastones).

Recuadro 24.2 Correlación clínica: desprendimiento de la retina

En la retina hay un espacio potencial que es un vestigio del espacio que había entre las superficies apicales de las dos capas epiteliales de la cúpula óptica. Cuando este espacio se expande la retina nerviosa se separa del epitelio pigmentario, que se mantiene adherido a la coroides. Este trastorno se conoce como ***desprendimiento de la retina***. Como consecuencia del desprendimiento de la retina los fotorreceptores dejan de recibir su nutrición desde los capilares subyacentes del plexo coriocapilar de la coroides.

Los síntomas clínicos del desprendimiento de la retina incluyen percepciones visuales que por lo común se describen como "moscas volantes" (miodesopsias) y que son causadas por los eritrocitos extravasados de los vasos capilares lesionados por el desgarro o desprendimiento retiniano. Además, algunas personas describen destellos luminosos repentinos (fotopsias), así como la aparición de una "cortina" o un "velo" frente al ojo en conjunción con el comienzo de las miodesopsias.

Si no se la reubica con rapidez la región desprendida de la retina sufrirá una necrosis que conducirá a la ceguera. Con más frecuencia, a medida que el cuerpo vítreo envejece (en la sexta y la séptima década de la vida) tiende a retraerse y separarse de la retina nerviosa, lo que causa desgarros únicos o múltiples de la túnica nerviosa del ojo. Para reparar el desprendimiento retiniano mediante la fotocoagulación de los bordes de la retina desprendida con el fin de producir tejido cicatrizal a menudo se utiliza un láser de argón. Este método impide el desprendimiento adicional de la retina y facilita la reubicación de los fotorreceptores.

Los conos y los bastones de las células fotorreceptoras (capa 2) se extienden desde la capa externa de la retina nerviosa hacia el epitelio pigmentario

Los *conos* y los ***bastones*** son los segmentos externos de las células fotorreceptoras cuyos núcleos forman la capa nuclear externa de la retina (figs. 24.10 y 24.11). *La luz que llega a los fotorreceptores debe atravesar primero todas las capas internas de la retina nerviosa.* Los conos y los bastones están organizados a la manera de una empalizada por lo que vistos con el microscopio óptico aparecen como estriaciones verticales.

La retina contiene aproximadamente 120 millones de bastones y 7 millones de conos. Los bastones miden unos 2 μm de espesor y 50 μm de largo (oscilan entre 60 μm a la altura de la fóvea central y 40 μm en la periferia). La longitud de los conos varía entre 85 μm en la fóvea central y 25 μm en la región periférica de la retina.

Desde el punto de vista funcional los bastones son más sensibles a la luz y son los receptores utilizados en condiciones de baja intensidad luminosa o penumbra (p. ej., en el crepúsculo o durante la noche). Los pigmentos de los bastones tienen una absorción máxima en los 496 nm del espectro visual y la imagen obtenida está compuesta por tonos de gris ("como una fotografía en blanco y negro"). En cambio, hay tres clases de conos, a saber, L, M y S (sensibles a longitudes de onda largas, medianas y cortas, respectivamente), que no pueden distinguirse por la morfología. Son menos sensibles a las intensidades de luz bajas pero tienen una sensibilidad mayor para las regiones de rojo, verde o azul del espectro luminoso. Cada clase de cono posee un tipo diferente de molécula de pigmento visual que es activada por la absorción de luz en las longitudes de onda del azul (420 nm), del verde (531 nm) y del rojo (588 nm) del espectro cromático. Los conos dan una imagen en colores obtenida por la mezcla de las proporciones adecuadas de luz roja, verde y azul.

Esta especificidad de los conos es la base funcional que explica la ***ceguera para los colores*** (***daltonismo***). Casi el 90% de la población (***tricrómatas***) puede mezclar un color dado a partir de impulsos generados en las tres clases de conos. Las personas con daltonismo verdadero (casi todas de sexo masculino) son ***dicrómatas*** y se cree que tienen un defecto de los conos sensibles al rojo, al verde o, mucho menos a menudo, al azul. Pueden distinguir colores diferentes mediante la combinación de los impulsos generados por cualquiera de las dos clases de conos normales. Además, se ha comunicado que alrededor del 6% de la población de tricrómatas combina los colores con una proporción no habitual de rojo y verde. Estas personas se llaman ***tricrómatas anómalos***.

Cada fotorreceptor (cono o bastón) está compuesto por tres partes:

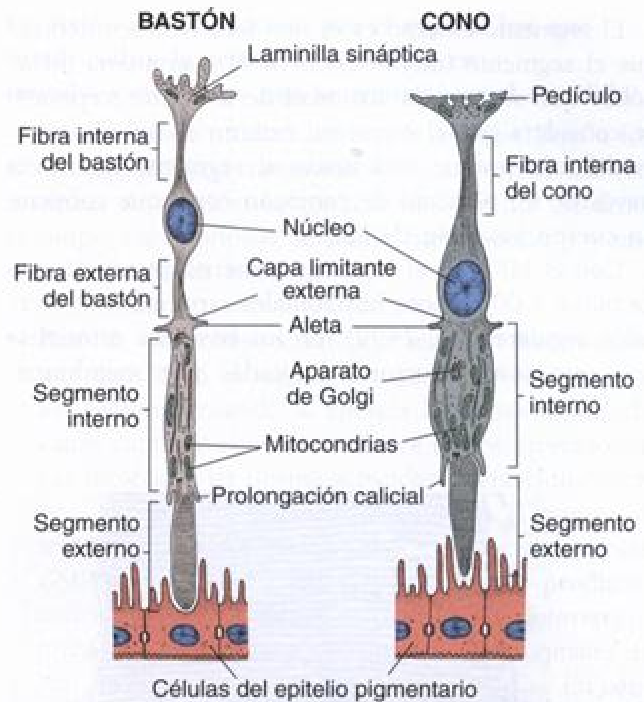
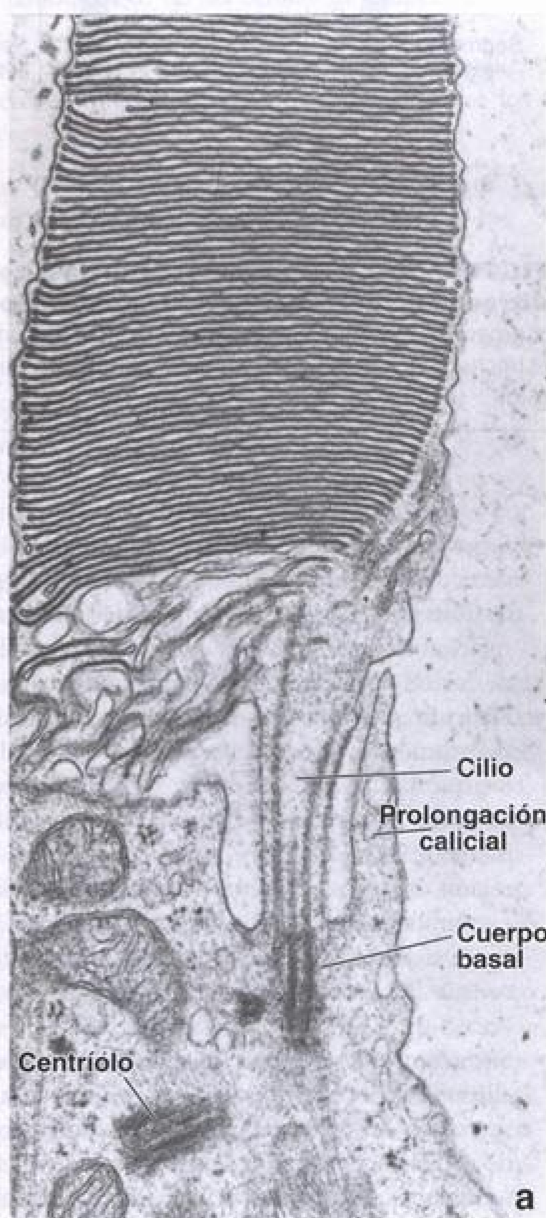


FIGURA 24.11. Diagrama esquemático de la ultraestructura de los conos y los bastones. Los segmentos externos de los conos y los bastones están estrechamente asociados con el epitelio pigmentario contiguo.

- ***Segmento externo***, que es más o menos cilíndrico o cónico (de ahí las denominaciones bien descriptivas de *cono* o *bastón*). Esta porción del fotorreceptor se relaciona estrechamente con las microvellosidades de las células del epitelio pigmentario contiguo.
- ***Pedículo de conexión***, que contiene un cilio compuesto por nueve dobletes periféricos de microtúbulos que parten de un cuerpo basal. Este pedículo es la porción estrechada de la célula que une el segmento externo con el segmento interno. En esta región, una prolongación delgada que se afina en su extremidad libre (la llamada ***prolongación calicial***) surge del extremo distal del segmento interno para rodear la porción proximal del segmento externo (véase fig. 24.11).
- ***Segmento interno***, que está dividido en una porción ***elipsoide*** externa y una porción ***mioide*** interna. Este segmento contiene una dotación de orgánulos típicos de células activas en la síntesis de proteínas. El aparato de Golgi prominente, el RER y los ribosomas libres están concentrados en la región mioide. Las mitocondrias son muy abundantes en la región elipsoide. Hay microtúbulos distribuidos en todo el segmento interno. En la porción elipsoide externa hay raicillas fibrosas con estriaciones transversales (periodicidad) originadas en el cuerpo basal que se extienden entre las mitocondrias.

El segmento externo es el sitio fotosensible mientras que el segmento interno contiene la maquinaria metabólica que sustenta la actividad de los fotorreceptores. Se considera que el segmento externo es un cilio muy modificado porque está unido al segmento interno a través de un pedículo de conexión corto que contiene un cuerpo basal (*fig. 24.12a*).

Con el MET en el segmento externo pueden verse de 600 a 1 000 discos horizontales espaciados a intervalos regulares (*fig. 24.12*). En los bastones estos discos, que son estructuras limitadas por membrana, miden alrededor de 2 µm de diámetro y están encerrados por la membrana plasmática del segmento externo (*fig. 24.12a*). Las membranas paralelas de los discos tienen unos 6 nm de espesor y son continuas en su periferia. El espacio central es de unos 8 nm de ancho. Tanto en los conos como en los bastones los discos membranosos se forman por las invaginaciones transversales repetidas de la membrana plasmática en la región del segmento externo cercana al cilio. Los estudios radioautográficos han demostrado que los bastones forman discos nuevos mediante la invagina-



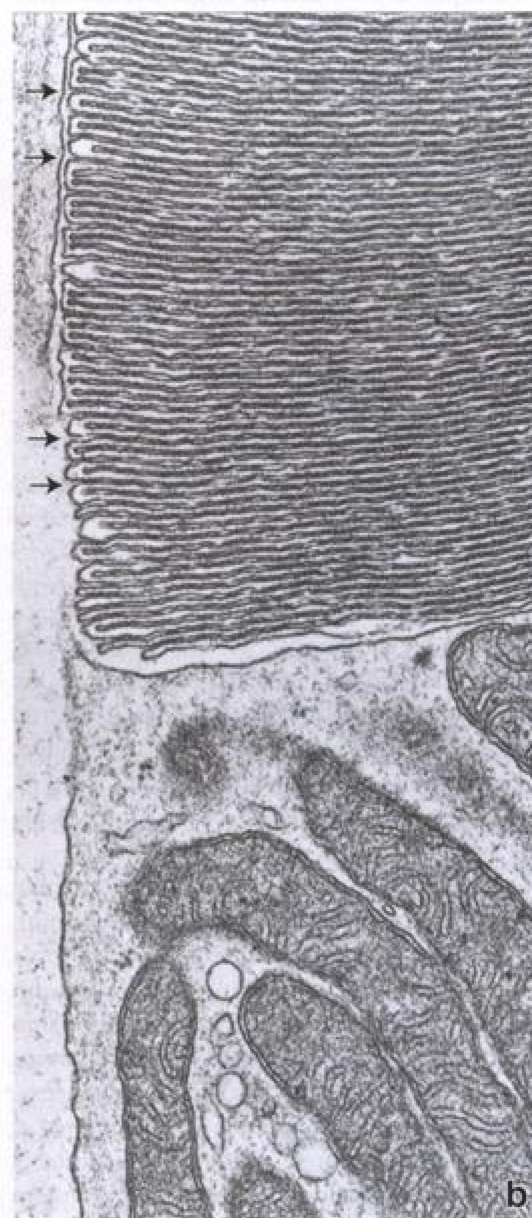


FIGURA 24.12. Microfotografías electrónicas de partes de los segmentos interno y externo de un bastón y un cono. a. Esta microfotografía electrónica muestra la unión entre el segmento interno y el segmento externo del bastón. El segmento externo contiene los discos aplanados horizontales. El plano de este corte atraviesa el pedículo de conexión y el cilio. Se identifican un centríolo, un cilio con su cuerpo basal y una prolongación calicial. 32 000 ×. **b.** Otra microfotografía electrónica que muestra un corte similar de un cono. El interior de los discos en el segmento externo del cono está en comunicación con el espacio extracelular (*flechas*). 32 000 ×. (Gentileza del Dr. Toichiro Kuwabara.)

ción de la membrana plasmática durante toda la vida de la célula. En los conos los discos se producen de manera similar pero no son reemplazados con regularidad.

Los discos de los bastones pierden su continuidad con la membrana plasmática de origen al poco tiempo de haberse formado. Luego avanzan de proximal a distal a lo largo de la porción cilíndrica del segmento externo, donde parecen platos apilados, hasta que finalmente son eliminados y fagocitados por las células del epitelio pigmentario. En consecuencia, cada disco de un bastón es un compartimiento cerrado, limitado por membrana, dentro del citoplasma. En cambio, los discos de los conos retienen su continuidad con la membrana plasmática (*fig. 24.12b*).

Los bastones poseen el pigmento visual rodopsina, mientras que los conos contienen el pigmento llamado yodopsina

La ***rodopsina*** (***púrpura visual***) de los bastones inicia el estímulo visual cuando se decolora con la luz. Esta sustancia está presente en forma globular sobre la superficie externa de la bicapa lipídica (o sea, en el lado citoplasmático) de los discos membranosos. En los conos el pigmento visual de los discos membranosos es el fotopigmento llamado ***yodopsina***. Cada cono está especializado para responder al máximo ante uno de tres colores: rojo, verde o azul. Tanto la rodopsina como la yodopsina poseen una subunidad fijada a la membrana que se denomina ***opsina*** y un segundo componente que se conoce como ***cromóforo***. La opsina de los bastones es la ***escotopsina*** mientras que las opsinas de los conos se llaman ***fotopsinas***. El cromóforo de los bastones es un carotenoide derivado de la vitamina A cuyo nombre es ***retinal***. En consecuencia, para tener una visión normal es indispensable la ingesta de una cantidad adecuada de vitamina A. La deficiencia prolongada de esta vitamina causa un trastorno de la visión en la penumbra ("ceguera nocturna").

El interior de los discos de los conos está en continuidad con el espacio extracelular

La diferencia estructural básica entre los discos de los conos y los de los bastones, es decir su continuidad con la membrana plasmática, se correlaciona con los medios ligeramente distintos por los cuales se renuevan los pigmentos visuales en estos dos tipos de células. La rodopsina recién sintetizada se incorpora a la membrana de los discos de los bastones a medida que estos se forman en la base del segmento externo. En su avance un disco tarda varios días en llegar hasta el extremo libre de ese segmento. En cambio, aunque en los conos las proteínas visuales se producen de manera continua, se incorporan a los discos ubicados en cualquier parte del segmento externo.

La visión es un proceso por el cual la luz que incide sobre la retina se convierte en impulsos eléctricos que se transmiten al encéfalo

Los impulsos producidos por la luz que llega a los fotorreceptores son transmitidos al cerebro por una red compleja de nervios. La conversión de la luz incidente en impulsos nerviosos se llama ***transducción*** y comprende dos pasos básicos:

- *Paso 1*, que consiste en una reacción fotoquímica que ocurre en el segmento externo de los conos y los bastones cuando la energía luminosa absorbida causa cambios conformacionales en los cromóforos. Las moléculas de opsina activadas interaccionan con una proteína G llamada transducina. Después la transducina activa una fosfodiesterasa que degrada *GMP cíclico (cGMP)*. En la penumbra se producen concentraciones elevadas de cGMP en los fotorreceptores en la superficie citoplasmática de los canales de Na^+, lo que hace que se mantengan abiertos. En consecuencia, los fotorreceptores tienen un potencial de membrana bajo.
- *Paso 2*, que consiste en una disminución de la concentración de cGMP dentro del citoplasma del segmento interno de los fotorreceptores. Estos cambios, que son activados por la energía luminosa, disminuyen la permeabilidad de la membrana plasmática al Na^+. Cuando hay menos moléculas de cGMP unidas a las proteínas de canal de Na^+ se produce la hiperpolarización del fotorreceptor cuya consecuencia es una reducción de la secreción de neurotransmisores (glutamato). Esta disminución de la secreción de glutamato es detectada por las células bipolares de la retina, que inician impulsos eléctricos que son transmitidos al cerebro.

En los bastones la energía de la luz absorbida causa cambios en la conformación del retinal, que se convierte en retinol

La conversión del retinal en retinol determina su separación de la escotopsina (una reacción denominada "blanqueo" o decoloración). La célula receptora se hiperpolariza conforme se reduce su permeabilidad al sodio y se difunde el calcio hacia afuera. Luego el pigmento visual se restaura y el calcio vuelve a ser transportado al interior de la célula. La energía necesaria para este proceso procede de las mitocondrias ubicadas en el segmento interno. Las células de Müller y las células del epitelio pigmentario también participan en la interconversión del retinal y el retinol y en las reacciones necesarias para la resíntesis de la rodopsina.

Durante el funcionamiento normal de los fotorreceptores los discos membranosos del segmento externo se eliminan y son fagocitados por las células del epitelio pigmentario (*fig. 24.13*). Se calcula que cada una de estas células es capaz de fagocitar y digerir alrededor

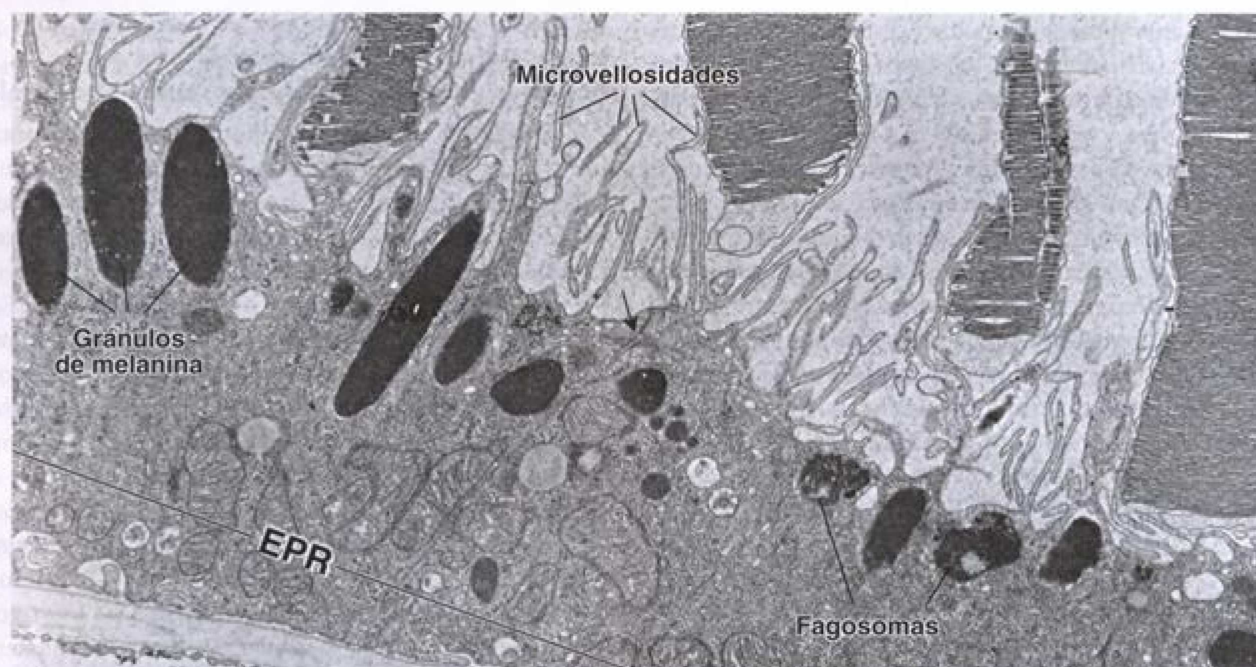


FIGURA 24.13. Microfotografía electrónica del epitelio pigmentario de la retina asociado con los segmentos externos de los conos y los bastones. Las células del epitelio pigmentario de la retina (*EPR*) contienen una gran cantidad de gránulos de melanina alargados que se aglomeran en la región celular apical, de donde surgen microvellosidades que se extienden hacia los segmentos externos de los conos y los bastones. En estas células hay muchas mitocondrias y fagosomas. La *flecha* señala la ubicación de un complejo de unión entre dos células contiguas. 20 000 ×. (Gentileza del Dr. Toichiro Kuwabara.)

de 7 500 discos por día. Los discos se recambian continuamente y la cantidad producida es igual a la cantidad de discos destruidos.

Tanto los conos como los bastones eliminan discos

En los bastones todas las mañanas se produce una eliminación brusca de discos cuando después de un período de sueño vuelve a entrar luz en los ojos. El momento de la eliminación de los discos en los conos es más variable. El proceso también permite que estos receptores se deshagan del exceso de membrana. Aunque no se conoce bien, el proceso de eliminación en los conos también altera el tamaño de los discos, de modo que mientras estos se liberan desde el extremo de los segmentos externos las regiones receptoras conservan su forma cónica.

La capa (membrana) limitante externa (capa 3) está formada por una hilera de zonulae adherentes entre las células de Müller

La capa limitante externa no es una membrana verdadera sino una hilera de zonulae adherentes que unen los extremos apicales de las células de Müller (es decir, el extremo que mira hacia el epitelio pigmentario) entre sí y con los conos y los bastones contiguos (véase fig. 24.10). Dado que terminan a la altura de la base de los segmentos internos de los receptores, las células de Müller señalan la ubicación de esta capa. Así, las prolongaciones de sostén de las células de Müller sobre las que están apoyados los conos y los bastones son perforadas por los segmentos internos y externos de los fotorreceptores. Se cree que esta capa es una barrera metabólica que restringe el paso de moléculas grandes hacia las capas internas de la retina.

La capa nuclear externa (capa 4) contiene los núcleos de los conos y los bastones de la retina

La región del citoplasma de los bastones que contiene el núcleo está separada del segmento interno por un istmo citoplasmático estrecho. En los conos los núcleos están cerca de los segmentos externos y no hay estrechamiento como en los bastones. Los núcleos de los conos se tiñen pálidamente y son más grandes y más ovalados que los de los bastones. Los núcleos de los bastones sólo están rodeados por un reborde estrecho de citoplasma. En cambio, los núcleos de los conos están rodeados por un citoplasma bastante grueso (véase fig. 24.11).

La capa plexiforme externa (capa 5) está formada por las prolongaciones de las células fotorreceptoras y de neuronas

La capa plexiforme externa está formada por las prolongaciones de los conos y los bastones y las prolonga-

ciones de las células horizontales, interplexiformes, amacrinas y bipolares. Las prolongaciones permiten el acoplamiento eléctrico entre las células fotorreceptoras y estas interneuronas especializadas a través de contactos sinápticos. Una prolongación fina se extiende desde la región del núcleo de cada cono o bastón hasta una porción terminal expandida con varias prolongaciones laterales pequeñas. Esta porción expandida se llama *esférula* en los bastones y *pedículo* en los conos. Muchos fotorreceptores convergen normalmente en una célula bipolar y forman redes nerviosas intercomunicadas. Sin embargo, los conos situados en la fóvea central establecen sinapsis con una sola célula bipolar. La fóvea también es singular porque allí las capas neurales internas de la retina están tan comprimidas que los fotorreceptores se orientan de manera oblicua. Las prolongaciones dendríticas de las células horizontales establecen sinapsis con fotorreceptores en toda la retina y así contribuyen a la formación de las conexiones neuronales complejas de esta capa.

La capa nuclear interna (capa 6) está compuesta por los núcleos de las células horizontales, amacrinas, bipolares, interplexiformes y de Müller

Las células de Müller forman la armazón para toda la retina. Sus prolongaciones rodean a las otras células retinianas de manera tan completa que prácticamente llenan todo el espacio extracelular. Los extremos basal y apical de las células de Müller forman las capas (membranas) limitantes interna y externa, respectivamente. Las microvellosidades de su superficie apical están situadas entre las regiones receptoras de los conos y los bastones. Los capilares de los vasos retinianos se extienden sólo hasta esta capa. Los conos y los bastones realizan sus intercambios metabólicos con los líquidos extracelulares transportados a través de la barrera hematorretiniana del EPR.

Los cuatro tipos de células nerviosas de esta capa –*células bipolares, horizontales, interplexiformes* y *amacrinas*– tienen orientaciones distintivas (véase fig. 24.9). Las prolongaciones de las ***células bipolares*** se extienden hasta las capas plexiformes interna y externa. A través de estas conexiones las células bipolares establecen relaciones sinápticas con muchas células en cada capa, excepto a la altura de la fóvea central, donde la cantidad de células interconectadas se reduce para permitir una agudeza visual mayor. Las prolongaciones de las ***células horizontales*** se extienden hasta la capa plexiforme externa, donde se entremezclan con las prolongaciones de las células bipolares y establecen sinapsis con las esférulas de los bastones, los pedículos de los conos y las células bipolares mismas. Se cree que este acoplamiento eléctrico de las células afecta el umbral funcional entre conos y bastones y células bipolares. Las prolongaciones de las ***células amacrinas*** se ramifican ampliamente para establecer sinapsis con axones de células bipolares y dendritas de células ganglionares. Las prolongaciones de las ***células interplexiformes*** establecen sinapsis en las capas plexiformes interna y externa y transmiten impulsos desde la primera hacia la segunda.

En las regiones periféricas de la retina los axones de las células bipolares llegan a la capa plexiforme interna, donde establecen contacto sináptico con varias células ganglionares. En la fóvea central la sinapsis puede establecerse con una sola célula ganglionar, lo que explica la mayor agudeza visual en esta región. Las prolongaciones de las células amacrinas se tornan más profundas en la retina y contribuyen a una interconexión celular compleja. En la capa plexiforme interna establecen sinapsis con células bipolares, células ganglionares, células interplexiformes y otras células amacrinas (véase fig. 24.9).

La capa plexiforme interna (capa 7) consiste en una red compleja de prolongaciones neuronales entremezcladas

La capa plexiforme interna consiste en conexiones sinápticas entre axones de neuronas bipolares y dendritas de células ganglionares. También contiene sinapsis entre las prolongaciones entrelazadas de células amacrinas y neuronas bipolares, ganglionares e interplexiformes. El trayecto de estas prolongaciones es paralelo a la capa limitante interna, lo que les da el aspecto de estriaciones horizontales (véase fig. 24.10).

La capa ganglionar (capa 8) está compuesta por los somas de las neuronas ganglionares, que son grandes y multipolares

La capa ganglionar está compuesta por los somas de neuronas multipolares que miden hasta 30 μm de diámetro. Estas células nerviosas poseen un núcleo redondeado pálido con nucléolos prominentes y contienen corpúsculos de Nissl en su citoplasma. Del soma neuronal redondeado surge una prolongación axónica que continúa por la capa de fibras nerviosas hasta abandonar el ojo como parte del nervio óptico. Las dendritas se ramifican por el extremo opuesto dentro de la capa plexiforme interna. En las regiones periféricas de la retina una sola célula ganglionar puede establecer sinapsis con un centenar de células bipolares. Muy por el contrario, en la mácula lútea que rodea la fóvea central las células bipolares son más pequeñas (algunos autores las llaman células bipolares "enanas") y en general hay una sola sinapsis entre cada una de ellas y una célula ganglionar. En la mayor parte de la retina la capa ganglionar contiene un solo estrato de células. Sin embargo, en la mácula se apilan para formar hasta ocho estratos, aunque desaparecen a la altura de la fóvea central. Dispersas entre las células ganglionares hay células de la neuroglia pequeñas que tienen núcleos hipercromáticos (véase fig. 24.10).

Recuadro 24.3 Correlación clínica: degeneración macular relacionada con la edad

La ***degeneración macular relacionada con la edad*** (***DMRE***) es la causa más común de ceguera en los ancianos. Aunque la etiología de esta enfermedad todavía no se conoce, los datos disponibles indican que tiene componentes tanto genéticos como ambientales (irradiación ultravioleta, fármacos). La enfermedad causa una pérdida de la visión central, mientras que la visión periférica no resulta afectada. Se reconocen dos formas de DMRE: una forma seca (atrófica, no exudativa) y una forma húmeda (exudativa, neovascular). Se considera que esta última es una complicación de la primera. La DMRE seca es la forma más frecuente (90% de todos los casos) y comprende lesiones degenerativas ubicadas en la región de la mácula lútea. Las lesiones degenerativas incluyen engrosamientos focales de la membrana de Bruch llamados "drusas" (del alemán *Drusen*, nódulos), atrofia y despigmentación del EPR y obliteración de los capilares en la coroides subyacente. Estas alteraciones conducen al deterioro de la retina fotosensible que está situada encima, lo que determina la aparición de puntos ciegos en el campo visual (*fig. 24.14*). La DMRE húmeda es una complicación de la forma seca causada por neovascularización de los puntos ciegos de la retina en las drusas grandes. Estos vasos neoformados delgados y frágiles con frecuencia dejan escapar su contenido y producen exudados y hemorragias en el espacio que hay justo debajo de la retina, lo que provoca fibrosis y cicatrización. Estas alteraciones son la causa de la pérdida progresiva de la visión central en un lapso breve. El tratamiento de la forma húmeda de la DMRE comprende la terapia convencional con láser; no obstante, en los últimos años han surgido técnicas quirúrgicas nuevas como la translocación macular. En este procedimiento la retina se desprende, se transloca y se vuelve a fijar en un sitio nuevo, lejos del tejido neovascular coroideo. Luego se aplica un tratamiento láser convencional para destruir los vasos enfermos sin afectar la visión central.



FIGURA 24.14. Fotografía que ilustra el campo visual de una persona con degeneración macular relacionada con la edad. Obsérvese la falta de visión central a causa de las alteraciones de la región macular de la retina. Para que obtengan la ventaja máxima de la visión restante las personas con este trastorno deben practicar la fijación ocular excéntrica.

La capa de fibras del nervio óptico (capa 9) contiene los axones de las células ganglionares

Las prolongaciones axónicas de las células ganglionares forman un estrato aplanado paralelo a la superficie de la retina que aumenta de espesor a medida que las fibras nerviosas convergen a la altura del ***disco óptico***. Los axones son prolongaciones amielínicas delgadas que miden hasta 5 µm de diámetro (véase fig. 24.10). Los vasos retinianos, incluida la red capilar superficial, están principalmente en esta capa.

La capa (membrana) limitante interna (capa 10) es una lámina basal que separa la retina del cuerpo vítreo

La capa limitante interna es la lámina basal de las células de Müller (véase fig. 24.10). En las personas jóvenes el reflejo de la membrana limitante interna produce el brillo retiniano que se ve durante el examen oftalmoscópico del ojo.

Regiones especializadas de la retina

La ***fóvea central*** aparece como una depresión pequeña (1,5 mm de diámetro) y poco profunda en el polo posterior del eje óptico del globo ocular. Su región central, que recibe el nombre de ***fovéola***, mide alrededor de 200 µm de diámetro. En este sitio la mayoría de las capas de la retina están muy reducidas o faltan, con excepción de la capa de fotorreceptores (véase fig. 24.6), que aquí consiste exclusivamente en conos más largos y delgados que en cualquier otra parte (se parecen a los bastones). En esta región la retina está especializada para la discriminación de los detalles y la visión de los colores. La proporción entre conos y células ganglionares es cercana a 1:1. En la fóvea no hay vasos retinianos, lo que permite que la luz llegue sin obstrucciones hasta el segmento externo de los conos. El epitelio pigmentario y la capa coriocapilar adyacentes también exhiben un engrosamiento en esta región.

La ***mácula lútea*** rodea la fóvea central y mide alrededor de 5,5 mm de diámetro. Es amarillenta a causa de su contenido del pigmento llamado xantófila. Esta región es avascular. Aquí las células retinianas y sus prolongaciones, en especial las células ganglionares, se apilan a los lados de la fóvea de manera que la luz llegue sin obstáculos a esta zona muy sensible de la retina.

Vasos de la retina

La ***arteria*** y la ***vena centrales de la retina***, vasos que pueden verse y examinarse con el oftalmoscopio, transcurren por el centro del nervio óptico y entran o salen del globo ocular a la altura de la papila óptica (véanse fig. 24.2 y p. 897 correspondientes a la sección sobre el desarrollo embrionario del ojo). La arteria central de la retina provee sustancias nutritivas a las capas retinianas internas. La arteria se divide de inmediato en ramas superiores y ramas inferiores, que a su vez se vuelven a dividir en ramas nasales y temporales. El patrón de ramificación de las venas es similar. Al principio los vasos transcurren entre el cuerpo vítreo y la capa limitante interna. En su trayecto lateral se tornan más profundos para distribuirse por las capas retinianas internas. Las ramas de estos vasos forman un plexo capilar que alcanza la capa nuclear interna y, en consecuencia, provee nutrientes a las capas internas de la retina (capas 6-10; véase p. 907). El resto de las capas (capas 1-5) se nutren por difusión desde la capa vascular coriocapilar de la coroides. Las ramas de la arteria central de la retina no se anastomosan entre sí y por lo tanto se clasifican anatómicamente como arterias terminales. La inspección de la papila óptica y de los vasos retinianos durante el examen físico de un paciente no sólo provee información valiosa sobre el estado el ojo sino que también permite detectar los signos clínicos iniciales de varias patologías, como la hipertensión endocraneana, la hipertensión arterial, el glaucoma y la diabetes.

Cristalino

El cristalino, una estructura biconvexa, avascular y transparente, está suspendido de los bordes del cuerpo ciliar a través del ***ligamento suspensorio*** o ***zónula de Zinn***. La tracción de las fibras de la zónula determina que el cristalino se aplane y la liberación de la tensión provoca que se abombe o ***acomode*** para refractar los rayos luminosos originados cerca del ojo de manera que se enfoquen sobre la retina.

El cristalino tiene tres componentes principales (*fig. 24.15*):

- ***Cápsula del cristalino*** (o ***cristaloides***), una lámina basal gruesa de entre 10 y 20 µm de espesor producida por las células del epitelio anterior.
- ***Epitelio subcapsular***, una capa de células cúbicas situadas exclusivamente en la superficie anterior del cristalino.
- ***Fibras del cristalino***, estructuras derivadas de las células epiteliales subcapsulares.

La ***cápsula del cristalino***, que está compuesta principalmente por colágeno de tipo IV y proteoglucanos, tiene propiedades elásticas. Además, es más gruesa en el ecuador, donde se fijan las fibras de la zónula de Zinn.

Las células cúbicas del epitelio subcapsular están comunicadas por medio de ***nexos*** (***uniones de hendidura***). Tienen pocos orgánulos citoplasmáticos y se tiñen pálidamente. La región apical de las células está orien-

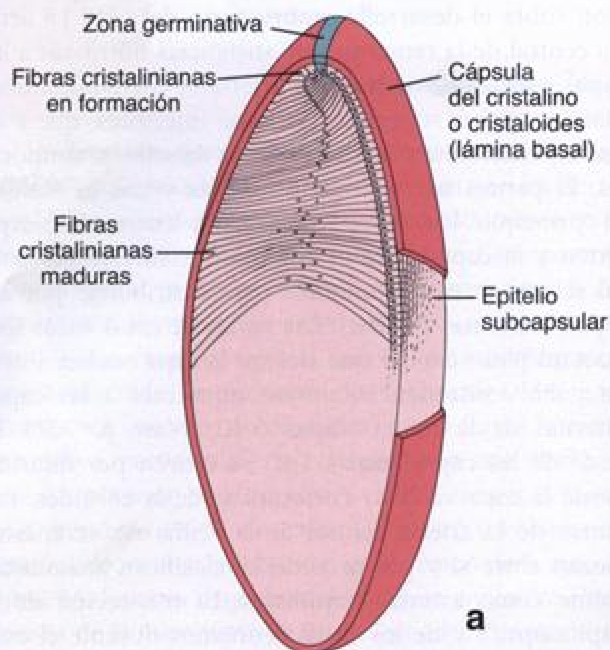




FIGURA 24.15. Estructura del cristalino. a. En este dibujo esquemático del cristalino se indican sus componentes estructurales. Obsérvese que su cápsula (cristaloides) consiste en la lámina basal de las fibras cristalinianas y está formada por el epitelio subcapsular ubicado en la superficie anterior del cristalino. Nótese también la zona germinativa situada en la región ecuatorial del cristalino. **b.** Esta microfotografía con gran aumento de la zona germinativa del cristalino (cerca de su ecuador) permite ver el proceso activo de formación de las fibras cristalinianas desde el epitelio subcapsular. Obsérvense la cápsula gruesa y la capa subyacente de núcleos de fibras cristalinianas durante su diferenciación. Las fibras cristalinianas maduras carecen de núcleos. 570 ×.

tada hacia el centro del cristalino y hacia las ***fibras cristalinianas***, con las cuales forman complejos de unión. El cristalino aumenta de tamaño durante el crecimiento normal y luego continúa la producción de fibras nuevas por el resto de la vida, aunque a un ritmo cada vez menor. Las fibras cristalinianas nuevas se desarrollan a partir de las células del epitelio subcapsular situadas cerca del ecuador (véase fig. 24.15). Las células de esta región primero aumentan de altura y luego se diferencian en las fibras características.

Conforme se desarrollan las fibras del cristalino se alargan mucho y aparecen como estructuras finas y aplanadas. Durante la diferenciación pierden su núcleo y otros orgánulos y se llenan de proteínas llamadas ***cristalinas***. Las fibras cristalinianas maduras alcanzan una longitud de 7 a 10 mm, un ancho de 8 a 10 μm y un espesor de 2 μm. Cerca del centro del cristalino, en su núcleo, las fibras están comprimidas y condensadas hasta un grado tal que se torna imposible reconocerlas individualmente. A pesar de su densidad y su contenido proteico, el cristalino normalmente es transparente (véase fig. 24.15). La alta densidad de fibras cristalinianas dificulta la obtención de cortes histológicos de rutina carentes de artefactos.

El envejecimiento produce cambios en el cristalino

Con el envejecimiento el cristalino pierde gradualmente su elasticidad y la capacidad de acomodación. Este trastorno, llamado ***presbiopía***, suele aparecer en la cuarta década de la vida. Se corrige fácilmente mediante el uso de anteojos o gafas de lectura o de una lupa.

La pérdida de la transparencia del cristalino o de su cápsula también se asocia con bastante frecuencia con el proceso de envejecimiento. Esta patología, llamada ***facomatosis*** o ***cataratas***, puede ser causada por cambios conformacionales de las proteínas o formación de enlaces cruzados entre ellas. La aparición de cataratas también puede estar relacionada con enfermedades metabólicas, hereditarias o de otro tipo, con traumatismos o con la exposición a agentes nocivos (como la radiación ultravioleta). Las cataratas que afectan significativamente la visión suelen corregirse mediante procedimientos quirúrgicos en los que se extirpa el cristalino y se lo reemplaza por una lente de plástico que se implanta en la cámara posterior.

Cuerpo vítreo

El cuerpo vítreo es la sustancia gelatinosa transparente que ocupa la cámara vítrea del segmento posterior del ojo

El cuerpo vítreo está fijado laxamente a las estructuras vecinas, incluida la capa limitante interna de la reti-

na. La porción principal del cuerpo vítreo es un gel homogéneo que contiene alrededor del 99% de agua (humor vítreo), colágeno, glucosaminoglucanos (sobre todo hialuronano) y una pequeña población de células llamadas ***hialocitos***. Se cree que estas células sintetizan las fibrillas colágenas y los glucosaminoglucanos del cuerpo vítreo. En los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) los hialocitos son difíciles de ver. En la microscopia electrónica con frecuencia exhiben un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados. En la periferia del cuerpo vítreo a veces aparecen fibroblastos y macrófagos. El ***conducto hialoideo*** (o ***conducto de Cloquet***), que no siempre es visible, atraviesa el cuerpo vítreo en una dirección anteroposterior, desde el disco óptico hasta la superficie posterior de la cápsula del cristalino. Es el resto de la vía por donde transcurre la arteria hialoidea durante el desarrollo ocular.

Estructuras anexas del ojo

La conjuntiva reviste el espacio entre la superficie interna de los párpados y la superficie anterior del globo ocular alrededor de la córnea

La *conjuntiva* es una mucosa delgada y transparente que se extiende sobre la esclerótica desde el limbo esclerocorneano ubicado en el borde lateral de la córnea (***conjuntiva bulbar***) y reviste la superficie interna de los párpados (***conjuntiva palpebral***). Está compuesta por un epitelio estratificado cilíndrico con células caliciformes abundantes que se apoya sobre una lámina propia formada por tejido conjuntivo laxo. La secreción de las células caliciformes es un componente de las lágrimas que bañan el globo ocular.

La función primaria de los párpados es proteger el globo ocular

La piel de los párpados es fina y elástica para adaptarse a los movimientos palpebrales. Dentro de cada párpado hay una placa flexible de tejido conjuntivo denso y tejido elástico que sirve como esqueleto y recibe el nombre de ***placa tarsal*** o ***tarso***. Su borde inferior libre se extiende hasta el margen palpebral y en su borde superior se fijan las fibras musculares lisas del ***músculo tarsal superior*** (***de Müller***). La superficie posterior de los tarsos está revestida por la conjuntiva (*fig. 24.16*). El ***músculo orbicular de los ojos***, uno de los músculos de la mímica, forma una lámina ovalada fina de fibras musculares esqueléticas orientadas de manera circular que cubren la placa tarsal. Además, el tejido conjuntivo del párpado contiene las fibras tendinosas del ***músculo elevador del párpado superior***, que levanta el pliegue palpebral superior (véase fig. 24.16).

Además de las glándulas sudoríparas ecrinas, que vierten su secreción directamente sobre la piel, el párpado contiene otros cuatro tipos principales de glándulas (véase fig. 24.16):

- ***Glándulas tarsales*** (***glándulas de Meibomio***), que son glándulas sebáceas largas incluidas dentro de los tarsos. Aparecen como estrías verticales amarillentas en el tejido subconjuntival. En el párpado superior hay unas 25 glándulas tarsales mientras que en el párpado inferior hay sólo 20. La secreción sebácea de estas glándulas forma una capa oleosa sobre la película de secreción lagrimal que retarda su evaporación.
- ***Glándulas sebáceas de las pestañas*** (***glándulas de Zeis***), que son glándulas sebáceas modificadas pequeñas que se comunican con los folículos de las pestañas donde vierten sus secreciones.
- ***Glándulas apocrinas de las pestañas*** (***glándulas de Moll***), que son glándulas sudoríparas pequeñas de conductos excretores sinuosos no ramificados que se inician como espirales simples.
- ***Glándulas lagrimales accesorias***, que son glándulas tubuloalveolares compuestas serosas con luces distendidas. Están ubicadas en la superficie interna de los párpados superiores (***glándulas de Wolfring***) y en el ***fórnix del saco conjuntival*** (***glándulas de Krause***).

Todas las glándulas del párpado humano están inervadas por neuronas del sistema nervioso autónomo y su secreción está sincronizada con la de las glándulas lagrimales por un neurotransmisor común, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).

Las ***pestañas*** emergen del margen anterior del borde palpebral, por delante de los orificios de desembocadura de las glándulas de Meibomio. Se trata de pelos cortos, rígidos y curvos que se distribuyen en dos o tres hileras. Las pestañas del borde de un mismo párpado pueden tener longitudes y diámetros diferentes.

La glándula lagrimal produce las lágrimas que humedecen la córnea y se introducen en el conducto lacrimonasal

Las lágrimas son producidas por las glándulas lagrimales principales y en un grado menor por las glándulas lagrimales accesorias. La glándula principal está situada debajo de la conjuntiva en el ángulo superior externo de la órbita (*fig. 24.17*) y consiste en varios lobulillos separados compuestos de adenómeros tubuloalveolares serosos. Los adenómeros glandulares tienen una luz grande y están formados por células cilíndricas. Las células mioepiteliales, que están debajo del epitelio y por dentro de la lámina basal, contribuyen a la excreción de las lágrimas. De la glándula lagrimal surgen más o menos 12 conductos excretores que se abren en el

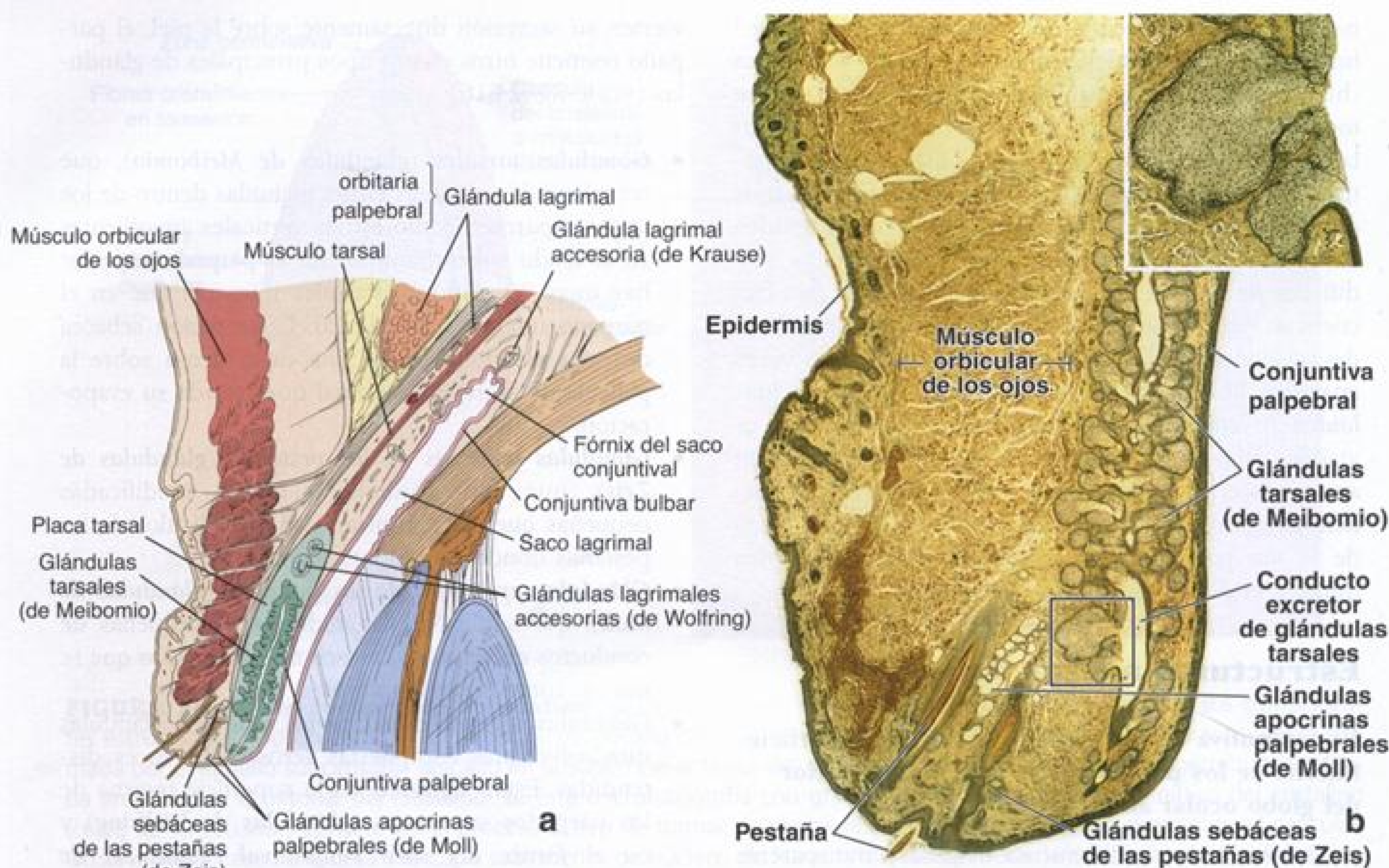


FIGURA 24.16. Estructura del párpado. a. En este dibujo esquemático del párpado superior se pueden ver la piel, los anexos cutáneos, algunos músculos y tendones, el tejido conjuntivo y la conjuntiva. Obsérvese la distribución de las múltiples glándulas pequeñas asociadas con el párpado y nótese cómo se refleja la conjuntiva palpebral a la altura del fórnix del saco conjuntival para convertirse en la conjuntiva bulbar. **b.** Microfotografía de un corte sagital del párpado teñido con ácido pícrico para que se vean mejor los componentes epiteliales de la piel y la gran cantidad de glándulas. En este preparado el tejido muscular (músculo orbicular de los ojos) está teñido de amarillo y las células epiteliales de la piel, la conjuntiva y las glándulas están teñidas de verde. Obsérvese la abundancia de glándulas en el párpado. La glándula tarsal (de Meibomio) es la más grande y está situada en el tejido conjuntivo denso de los tarsos palpebrales. Esta glándula sebácea secreta su contenido hacia conductos excretores que desembocan sobre la superficie palpebral. 20 ×. **Detalle.** Más aumento de una glándula tarsal incluida dentro del *cuadrado pequeño* que permite ver su estructura de glándula holocrina típica. 60 ×.

receso de la conjuntiva que hay justo debajo del párpado superior y que se conoce como fórnix del saco conjuntival.

Las lágrimas abandonan la superficie ocular a través de los ***puntos lagrimales***, que son los orificios proximales pequeños de los ***conductos lagrimales*** y están ubicados en el ángulo interno (medial) del ojo. Los conductos lagrimales superior e inferior se unen para formar el ***conducto lagrimal común***, que desemboca en el saco lagrimal. Este saco se continúa con el ***conducto lacrimonasal***, que desemboca en la cavidad nasal por debajo del cornete inferior. El saco lagrimal y el conducto lacrimonasal están tapizados por un epitelio seudoestratificado ciliado.

Las lágrimas protegen el epitelio corneano y contienen agentes antibacterianos y protectores contra la luz ultravioleta

Las lágrimas mantienen húmedos la conjuntiva y el epitelio corneano y eliminan los materiales extraños de la superficie ocular conforme fluyen sobre la córnea y la conjuntiva hacia el ángulo interno del ojo (*fig. 24.17*). La película lagrimal delgada que cubre la superficie de la córnea no es homogénea porque consiste en una mezcla de productos secretados por las glándulas lagrimales principales, las glándulas lagrimales accesorias, las células caliciformes de la conjuntiva y las glándulas tarsales de los párpados. Contiene proteínas (albúminas lagrimales, lactoferrina), enzimas (lisozima), lípidos,

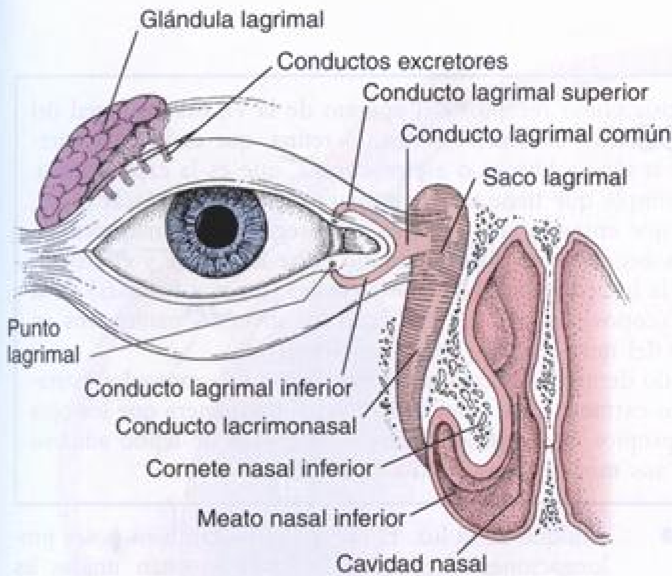


FIGURA 24.17. Diagrama esquemático del ojo y del aparato lagrimal. En este dibujo se muestra la ubicación de la glándula lagrimal y de los componentes del aparato lagrimal, que drena las lágrimas hacia la cavidad nasal.

metabolitos, electrólitos y fármacos, estos últimos en caso de haberse administrado.

La proteína catiónica lagrimal lactoferrina aumenta la actividad de agentes antimicrobianos diversos, como la lisozima.

Los músculos extrínsecos del ojo mueven el globo ocular dentro de la órbita

Hay seis músculos que se fijan a cada globo ocular y que se llaman ***músculos extrínsecos del ojo*** o ***músculos extraoculares***. Estos son los músculos rectos interno, externo, superior e inferior y los músculos oblicuos superior e inferior. El ***músculo oblicuo superior*** está inervado por el ***nevio troclear*** (***par craneano IV***). El ***músculo recto externo*** está inervado por el ***nervio abducens*** (***par craneano VI***). Todos los demás músculos extrínsecos del ojo están inervados por el ***nervio oculomotor*** (***par craneano III***). La acción combinada y controlada con precisión de estos músculos permite el movimiento vertical, lateral y de rotación del globo ocular. Las acciones de los músculos de los dos ojos normalmente están coordinadas de modo que el movimiento de ambos globos oculares coincide (***mirada conjugada***).

25 El oído

GENERALIDADES DEL OÍDO

El oído es un órgano sensorial complejo compartido por el ***sistema auditivo*** (encargado de la percepción de los sonidos) y el ***sistema vestibular*** (cuya función se relaciona con el mantenimiento del equilibrio). Cada una de sus tres partes (***oído externo***, ***oído medio*** y ***oído interno***) es un componente integral del aparato de la audición (*fig. 25.1*). El oído externo y el oído medio reciben y transmiten la energía sonora hasta el oído interno, donde los receptores auditivos la transforman en impulsos eléctricos. Los receptores sensoriales del sistema vestibular también están localizados en el oído interno. Estos receptores responden a la fuerza de gravedad y a los movimientos de la cabeza.

El oído se desarrolla a partir del ectodermo de revestimiento y de componentes de los arcos faríngeos primero y segundo

Desde el punto de vista embriológico las funciones del oído, o sea la audición y el equilibrio, están a cargo de estructuras que derivan de una invaginación del ectodermo de revestimiento que aparece a cada lado del mielencéfalo. Esta invaginación forma la ***vesícula ótica*** u ***otocisto***, que se sumerge en el mesénquima que hay debajo del ectodermo de revestimiento (*fig. 25.2*). La vesícula ótica es el primordio del que surgen los epitelios que revisten el laberinto membranoso del oído interno. Más tarde el desarrollo del primer arco faríngeo y de parte del segundo provee estructuras que aumentan la audición. El componente endodérmico de la primera bolsa faríngea da origen al ***receso tubotimpánico***, que por último forma la ***trompa de Eustaquio*** (***trompa auditiva***) y el ***oído medio*** y su revestimiento epitelial. La invaginación ectodérmica correspondiente del ***primer surco faríngeo*** da origen al ***conducto auditivo externo*** y a su revestimiento epitelial (véase fig. 25.2). El tejido conjuntivo de los arcos faríngeos produce los huesecillos del oído. El ***martillo*** y el ***yunque*** derivan del primer arco faríngeo, mientras que el ***estribo*** deriva del segundo arco. Los epitelios sensoriales del laberinto membranoso que se originan en la vesícula ótica se vinculan con el nervio vestibulococlear (par craneano VIII), que es una proyección del sistema nervioso central. Las estructuras cartilaginosas, óseas y musculares del oído derivan del mesénquima que rodea estos epitelios iniciales.

OÍDO EXTERNO

El pabellón auricular es el componente externo del oído que recibe y amplifica el sonido

El ***pabellón auricular*** u ***oreja*** es un apéndice ovala-

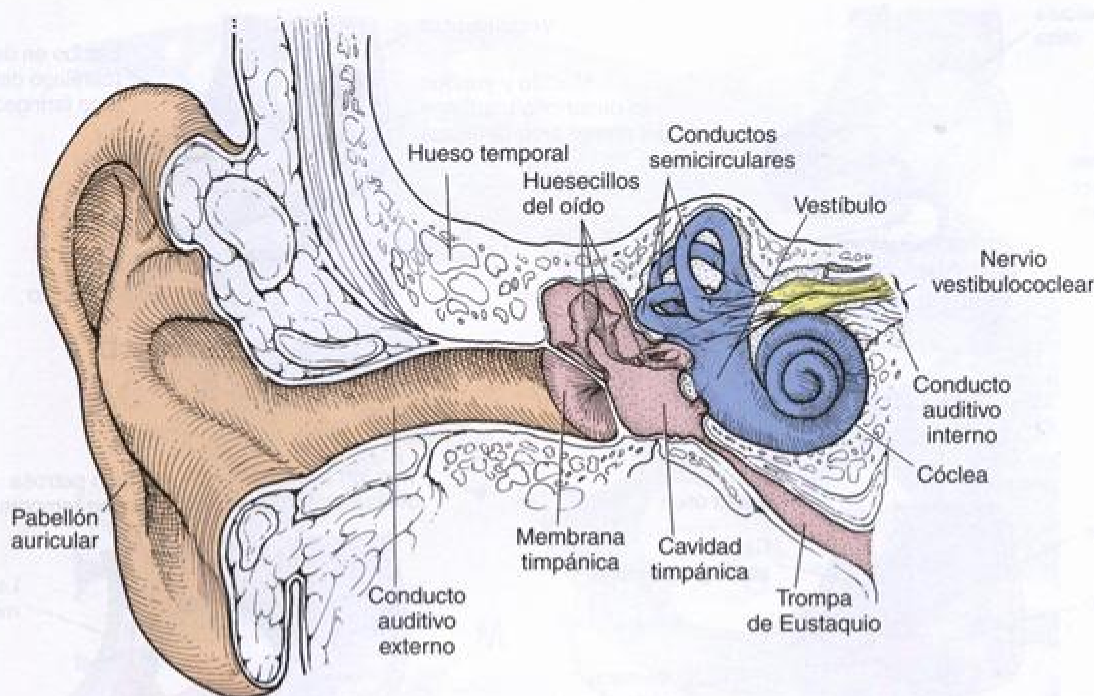


FIGURA 25.1. Dibujo de las tres divisiones del oído. Las tres divisiones del oído están representadas en colores diferentes y consisten en el oído externo (pabellón auricular y conducto auditivo externo) *(en color piel)*, el oído medio (cavidad timpánica, huesecillos del oído, membrana timpánica y trompa de Eustaquio) *(en rosado)* y el oído interno con su laberinto óseo (conductos semicirculares, vestíbulo y cóclea) *(en azul)* y su laberinto membranoso (no visible).

do que se proyecta desde la superficie lateral de la cabeza. Su forma característica está determinada por una estructura de sostén interna compuesta por cartílago elástico. La oreja está cubierta por piel fina con folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas. En los seres humanos la oreja se considera una estructura casi vestigial en comparación con la de otros animales en los que su desarrollo es mayor y su función más sofisticada. Sin embargo, es un componente indispensable para la ubicación y la amplificación del sonido.

El conducto auditivo externo lleva el sonido hacia la membrana timpánica

El ***conducto auditivo externo*** es un espacio aéreo tubular que sigue un trayecto curvo en S itálica de unos 25 mm y termina en la ***membrana timpánica*** (***tímpano***). La pared del conducto se continúa lateralmente con el pabellón auricular. El tercio externo del conducto tiene una pared cartilaginosa que está en continuidad con el cartílago elástico de la oreja. Los dos tercios internos están contenidos dentro del hueso temporal.

La porción lateral (externa) del conducto está revestida por piel que contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y ***glándulas ceruminosas***, pero carece de glándulas sudoríparas ecrinas. Las glándulas ceruminosas, que son tubulares y enrolladas, se parecen mucho a las glándulas apocrinas de la región axilar. Su secreción se mezcla con la de las glándulas sebáceas y con células descamadas para formar el ***cerumen*** o ***cera del oído***. El cerumen lubrica la piel y reviste los pelos del conducto para impedir la entrada de partículas extrañas en el oído. Sin embargo, la acumulación excesiva de cerumen puede ocluir el conducto y causar una hipoacusia de conducción. La porción medial (interna) del conducto auditivo externo, que está situada dentro del hueso temporal, tiene una piel más fina con menos pelos y glándulas.

■ OÍDO MEDIO

El oído medio es una cavidad llena de aire que contiene tres huesos pequeños, los huesecillos del oído

El oído medio es un espacio lleno de aire, llamado ***cavidad timpánica***, que está situado dentro del hueso temporal (*fig.* 25.3). La cavidad timpánica es atravesada por tres huesos pequeños, los ***huesecillos del oído***, que están conectados por medio de dos articulaciones móviles. El oído medio también contiene la ***trompa de Eustaquio*** (***trompa auditiva***) así como los músculos que mueven los huesecillos. El límite anterior del oído medio es el comienzo de la trompa de Eustaquio mientras que el límite posterior corres-

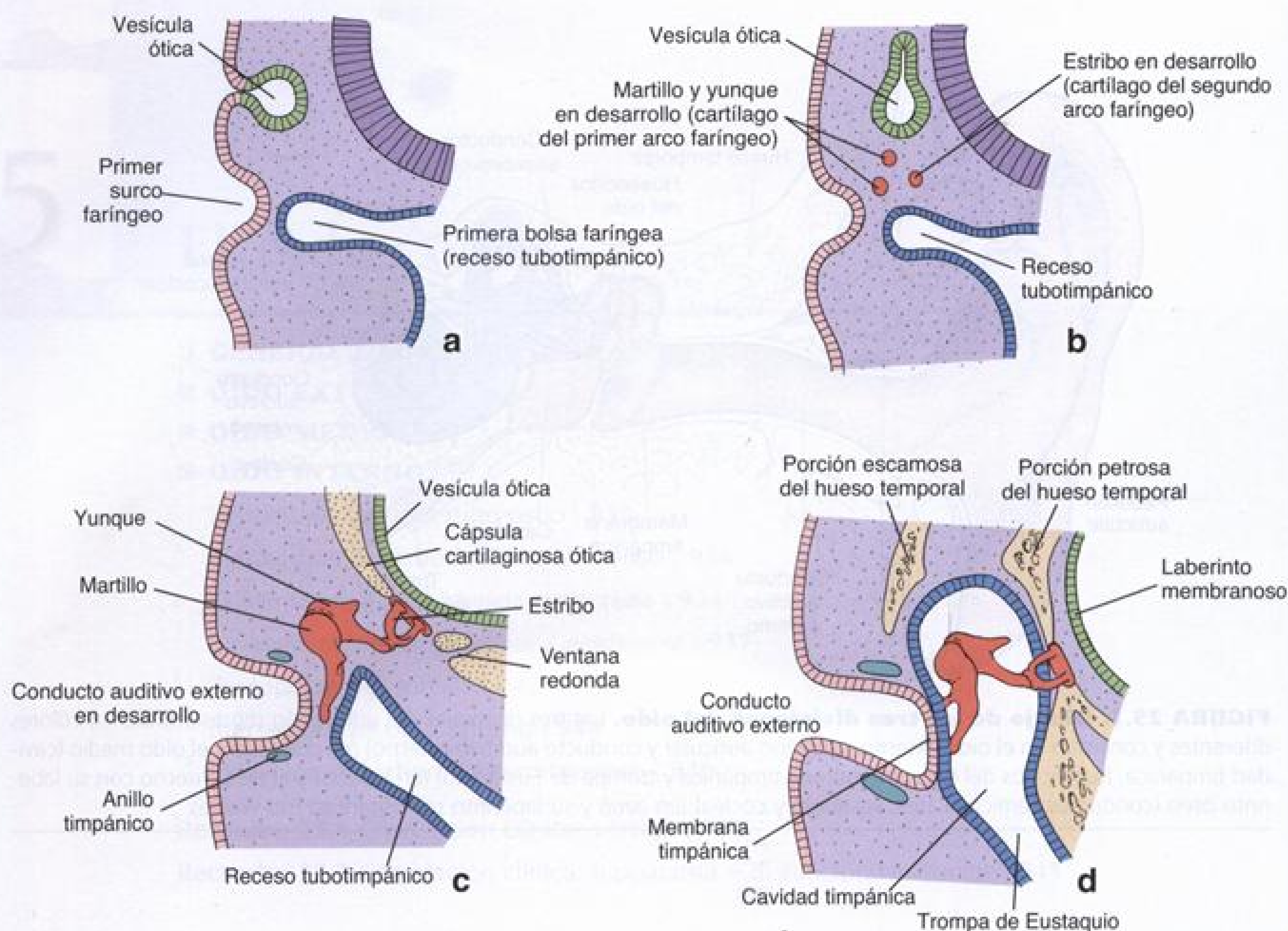


FIGURA 25.2. Dibujos esquemáticos que ilustran el desarrollo embrionario del oído. a. En este dibujo se muestra la relación de la vesícula ótica (otocisto) derivada del ectodermo de revestimiento con el primer arco faríngeo durante la cuarta semana del desarrollo embrionario. **b.** La vesícula ótica se sumerge profundamente en el tejido mesenquimático para luego convertirse en el laberinto membranoso. Obsérvese el desarrollo del receso tubotimpánico tapizado por endodermo que en el futuro formará la cavidad del oído medio y la trompa de Eustaquio. Además, una acumulación de mesénquima de los arcos faríngeos primero y segundo da origen a los huesecillos del oído. **c.** En esta etapa evolutiva ulterior el primer surco faríngeo crece hacia el receso tubotimpánico en desarrollo. Los huesecillos del oído quedarán ubicados dentro de la cavidad timpánica. **d.** En esta etapa avanzada del desarrollo se ve cómo se forma la membrana timpánica a partir de la tres capas germinativas: ectodermo de revestimiento, mesodermo y endodermo. Obsérvese que la pared de la vesícula ótica forma el laberinto membranoso.

ponde al hueso esponjoso de la ***apófisis mastoides***, que contiene el antro mastoideo y otros espacios aéreos más pequeños llamados celdas mastoideas. El límite lateral es la ***membrana timpánica***, mientras que el límite medial consiste en la pared ósea del oído interno.

La función primaria del oído medio es convertir las ondas sonoras (vibraciones del aire) que llegan desde el conducto auditivo externo en vibraciones mecánicas que se transmiten al oído interno. Dos orificios en la pared medial del oído medio, la ***ventana oval*** (***vestibular***) y la ***ventana redonda*** (***coclear***), son componentes indispensables para este proceso de conversión.

La membrana timpánica separa el conducto auditivo externo del oído medio

La membrana timpánica (tímpano) es el límite medial (interno) del conducto auditivo externo y la pared lateral (externa) del oído medio (*fig. 25.4*). Desde afuera hacia adentro las capas de la membrana timpánica son:

- La piel del conducto auditivo externo.
- Un centro de fibras colágenas de disposición radial y circular.
- La membrana mucosa del oído medio.

Uno de los huesecillos del oído, el ***martillo***, está adherido a la membrana timpánica (véase fig. 25.1). El

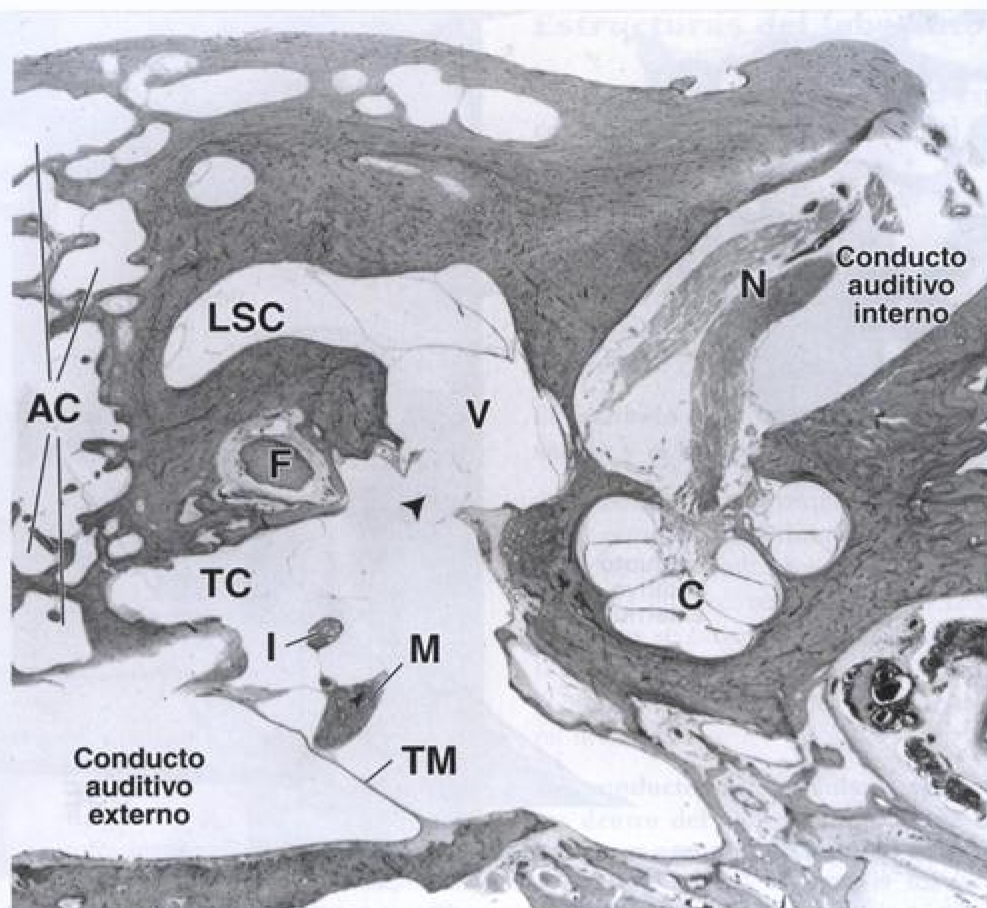


FIGURA 25.3. Corte horizontal a través de un hueso temporal humano. Aquí se muestran las relaciones de las tres divisiones del oído dentro del hueso temporal. La membrana timpánica (*TM*) separa el conducto auditivo externo de la cavidad timpánica (*TC*). Dentro de esa cavidad aparecen cortes del martillo (*M*) y del yunque (*I*). La pared posterior de la cavidad timpánica está en relación con las celdas mastoideas (*AC*), mientras que la pared lateral está formada principalmente por la membrana timpánica. La ventana oval (*punta de flecha*), que permite la comunicación con el oído interno, se ve en la pared medial de la cavidad (el estribo se ha retirado). Cerca de la ventana oval aparece el nervio facial (*F*). Se identifican la cóclea (*C*), el vestíbulo (*V*) y una parte del conducto semicircular lateral o externo (*LSC*) del laberinto óseo. Dentro del conducto auditivo interno pueden verse las divisiones coclear y vestibular del par craneano VIII (*N*). 65 ×.

sonido, en la forma de ondas aéreas, hace vibrar la membrana y estas vibraciones se transmiten a los huesecillos que vinculan el oído externo con el oído interno. La perforación de la membrana timpánica puede causar trastornos auditivos temporales o permanentes.

Los huesecillos del oído conectan la membrana timpánica con la ventana oval

Los tres huesecillos del oído (el ***martillo***, el ***yunque*** y el ***estribo***) forman una cadena de palancas que atraviesa la cavidad del oído medio (*fig. 25.5*) y conecta la membrana timpánica con la ventana oval. Estos huesos contribuyen a convertir las ondas sonoras (es decir las vibraciones aéreas) en vibraciones mecánicas (hidráulicas) en los tejidos y en cavidades llenas de líquido. Articulaciones móviles conectan los huesecillos, que reciben sus nombres de acuerdo con su forma aproximada:

- ***Martillo*** (***malleus***), adherido a la membrana timpánica
- ***Estribo*** (***stapes***), cuya base encaja en la ventana oval
- ***Yunque*** (***incus***), que vincula el martillo con el estribo

Dos músculos se insertan en los huesecillos y afectan su movimiento

El ***músculo del martillo*** (***tensor del tímpano***) está situado en un conducto óseo por arriba de la trompa de Eustaquio y su tendón se inserta en el martillo. La contracción de este músculo aumenta la tensión de la membrana timpánica. El ***músculo del estribo*** (***estapedio***) surge de una eminencia ósea en la pared posterior del oído medio; su tendón se inserta en el estribo. La contracción del músculo del estribo amortigua el movimiento del estribo a la altura de la ventana oval. El músculo del estribo tiene sólo unos pocos milímetros

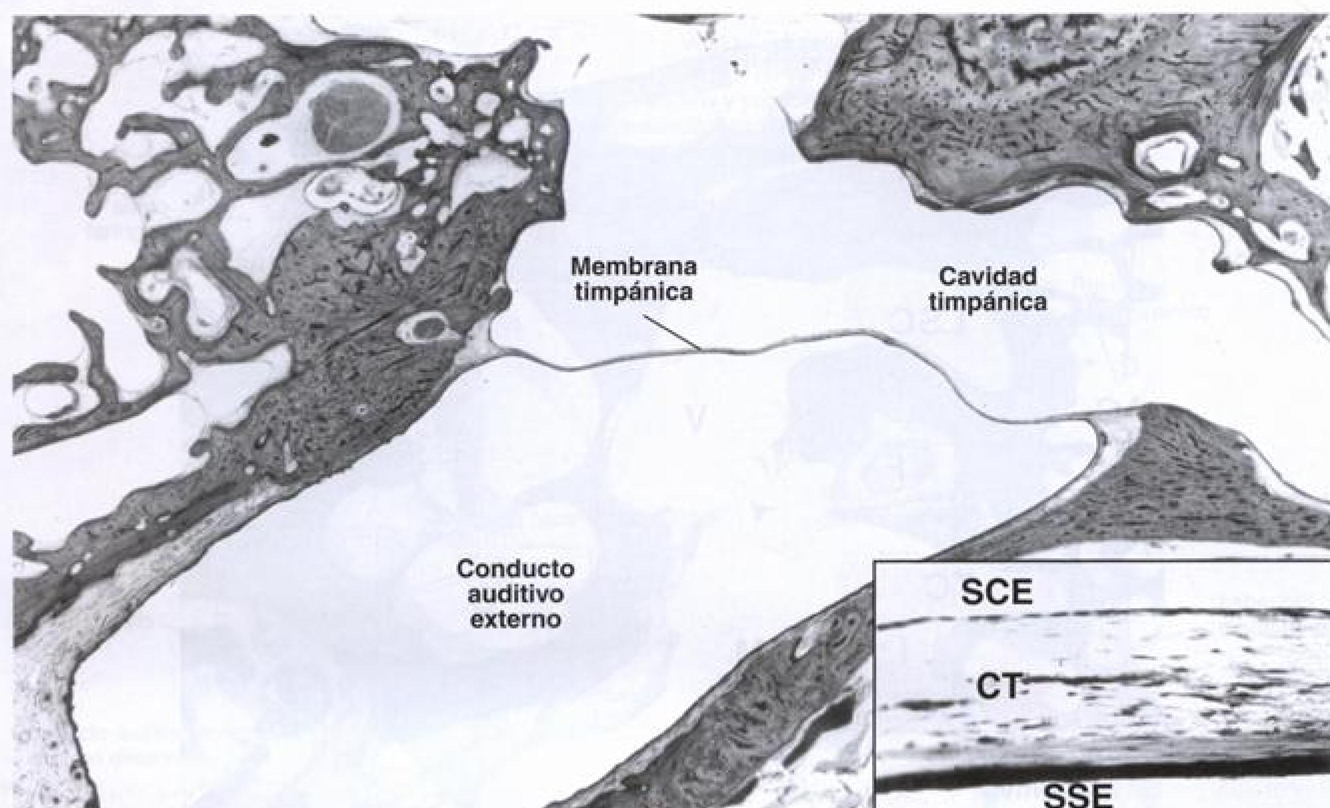


FIGURA 25.4. Corte transversal de una membrana timpánica humana. En esta microfotografía pueden verse la membrana timpánica, el conducto auditivo externo y la cavidad timpánica. 9 ×. **Detalle.** Más aumento de la membrana timpánica. El epitelio que tapiza la superficie externa de la membrana es estratificado plano (*SSE*), mientras que el de la superficie interna es simple y está formado por células cúbicas bajas (*SCE*). Entre las dos capas epiteliales hay una capa intermedia de tejido conjuntivo (*CT*). 190 ×.

de longitud y es el músculo esquelético más pequeño de toda la economía.

Los dos músculos del oído medio participan en un reflejo protector llamado ***reflejo de atenuación***. La contracción de estos músculos torna más rígida la cadena de huesecillos del oído y así reduce la transmisión de las vibraciones hacia el oído interno. Este reflejo protege al oído interno de los efectos deletéreos de los sonidos de gran intensidad.

La trompa de Eustaquio permite la comunicación del oído medio con la rinofaringe

La trompa de Eustaquio (trompa auditiva) es un conducto estrecho y aplanado que mide aproximadamente 3,5 cm de longitud. El epitelio de revestimiento de la trompa es seudoestratificado cilíndrico ciliado y más o menos un quinto de él está compuesto por células caliciformes. Permite la entrada de aire en el oído medio e iguala la presión de la cavidad timpánica con la presión atmosférica. Las paredes de la trompa normalmente están adosadas pero se separan durante el bostezo y la deglución. Es común que las infecciones se diseminen desde la faringe hacia el oído medio a través de la trompa de Eustaquio (lo que causa ***otitis media***). A la altura del orificio faríngeo de la trompa de Eustaquio suele haber una pequeña acumulación de tejido linfático, la ***amígdala tubárica***.

Las celdas aéreas mastoideas se extienden desde el oído medio hacia el interior del hueso temporal

Dentro de la porción mastoidea del hueso temporal desde el oído medio se proyecta un sistema de celdillas aéreas. El revestimiento epitelial de estas celdas mastoideas es continuo con el de la cavidad timpánica y está apoyado sobre el periostio. Esta continuidad permite que las infecciones del oído medio se diseminen por estas celdas y causen ***mastoiditis***. Antes del advenimiento de los antibióticos los episodios de otitis media y mastoiditis repetidos solían conducir a la cofosis (sordera).

OÍDO INTERNO

El oído interno está compuesto por dos compartimientos laberínticos, uno contenido dentro del otro

El ***laberinto óseo*** es un sistema complejo de cavidades y conductos intercomunicados que están en la por-



FIGURA 25.5. Fotografía de los tres huesecillos del oído humano articulados. Los tres huesecillos son el martillo, el yunque y el estribo. 30 ×.

ción petrosa del hueso temporal. El ***laberinto membranoso*** está dentro del laberinto óseo y consiste en un sistema complejo de sacos y túbulos pequeños que también forman un espacio continuo limitado por una pared de epitelio y tejido conjuntivo.

En el oído interno se hallan tres espacios llenos de líquido:

- *Espacios endolinfáticos*, que están contenidos dentro del laberinto membranoso. La ***endolinfa*** del laberinto membranoso tiene una composición similar a la del líquido ***intra***celular (con una concentración alta de K^+ y una concentración baja de Na^+).
- *Espacio perilinfático*, que está entre la pared del laberinto óseo y la pared del laberinto membranoso. La composición de la ***perilinfa*** es similar a la del líquido ***extra***celular (con una concentración baja de K^+ y una concentración alta de Na^+).
- *Espacio cortilinfático*, que está dentro del órgano de Corti y es un espacio intercelular verdadero. Las células que rodean el espacio se parecen vagamente a las de un epitelio absortivo. El espacio cortilinfático está lleno de ***cortilinfa***, cuya composición es similar a la del líquido ***extra***celular.

Estructuras del laberinto óseo

El laberinto óseo consiste en tres espacios comunicados que están dentro del hueso temporal

Los tres espacios del laberinto óseo, que se ilustran en la *figura 25.6*, son:

- *Conductos semicirculares*
- *Vestíbulo*
- *Cóclea* o *caracol*

El vestíbulo es el espacio central que contiene el sáculo y el utrículo del laberinto membranoso

El vestíbulo es la pequeña cavidad ovalada que está en el centro del laberinto óseo. El ***sáculo*** y el ***utrículo*** del laberinto membranoso están situados en los recesos esférico y elíptico, respectivamente. Los ***conductos semicirculares*** se extienden hacia atrás desde el vestíbulo y la ***cóclea*** se extiende hacia adelante. La ventana oval en la que se ubica la base del estribo está en la pared lateral del vestíbulo.

Los conductos semicirculares son espacios tubulares dentro del hueso temporal que están dispuestos perpendicularmente uno con respecto a otro

Tres conductos semicirculares, cada uno de los cuales forma alrededor de tres cuartos de circunferencia, se extienden desde la pared del vestíbulo y retornan a él. Los conductos semicirculares se identifican como anterior (o superior), posterior y lateral (o externo) y están dentro del hueso temporal orientados de manera más o menos perpendicular uno con respecto a otro. Ocupan tres planos del espacio: sagital, frontal y horizontal. El

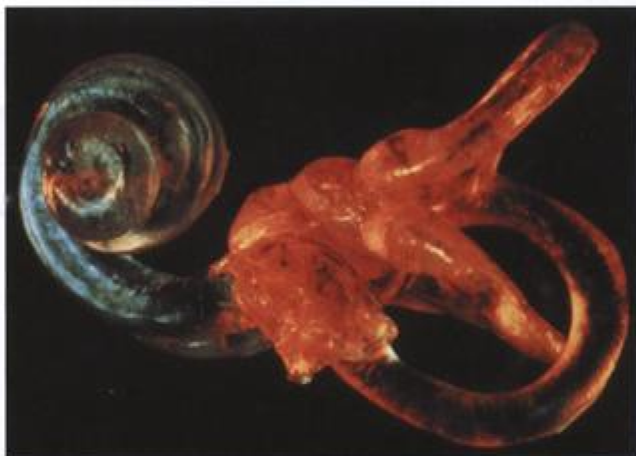


FIGURA 25.6. Fotografía de un vaciado del laberinto óseo del oído interno. La porción coclear del laberinto óseo aparece en azul verdoso mientras que el vestíbulo y los conductos semicirculares se ven en color rojo anaranjado. (Gentileza de la Dra. Merle Lawrence.)

extremo de cada conducto semicircular cerca del vestíbulo está expandido en la forma de una ***ampolla*** (*fig. 25.7a*). Los tres conductos desembocan en el vestíbulo a través de cinco orificios; los conductos semicirculares anterior (superior) y posterior se unen en un extremo para formar la ***rama ósea común*** (*fig. 25.7a*).

La cóclea es una hélice cónica que está en comunicación con el vestíbulo

La luz de la cóclea, al igual que la de los conductos semicirculares, está en continuidad con la del vestíbulo. Se comunica con el vestíbulo del lado opuesto al de los conductos semicirculares. Entre su base y su vértice la cóclea describe dos vueltas y tres cuartos alrededor del cono central de hueso esponjoso llamado ***columela*** (lámina 104, fig. 1, p. 949). Dentro de la columela está el ganglio sensitivo denominado ***ganglio de Corti*** (***ganglio espiral***). Un orificio del caracol, la ventana redonda ubicada en su superficie inferior cerca de la base, está cubierto por una membrana delgada (la ***membrana timpánica secundaria***).

Estructuras del laberinto membranoso

El laberinto membranoso contiene la endolinfa y está suspendido dentro del laberinto óseo

El laberinto membranoso consiste en una serie de sacos y conductos intercomunicados que contienen endolinfa. Está suspendido dentro del laberinto óseo (*fig. 25.7b*) y el espacio restante está lleno de perilinfa. Las divisiones del laberinto membranoso son dos: el ***laberinto coclear*** y el ***laberinto vestibular*** (*fig. 25.7c*).

El laberinto vestibular contiene:

- Tres ***conductos semicirculares membranosos***, que están situados dentro de los conductos semicirculares óseos y se continúan con el utrículo.
- El ***sáculo*** y el ***utrículo***, que están contenidos dentro de recesos en el vestíbulo y se comunican a través del ***conducto utriculosacular*** membranoso.

El laberinto coclear contiene el ***conducto coclear***, que está dentro de la cóclea y es continuo con el sáculo (véase fig. 25.7b y c).

Células sensoriales del laberinto membranoso

En seis regiones del laberinto membranoso hay células sensoriales especializadas

Seis regiones sensoriales del laberinto membranoso están compuestas por ***células ciliadas*** sensoriales y ***células de sostén*** accesorias. Estas regiones se proyectan

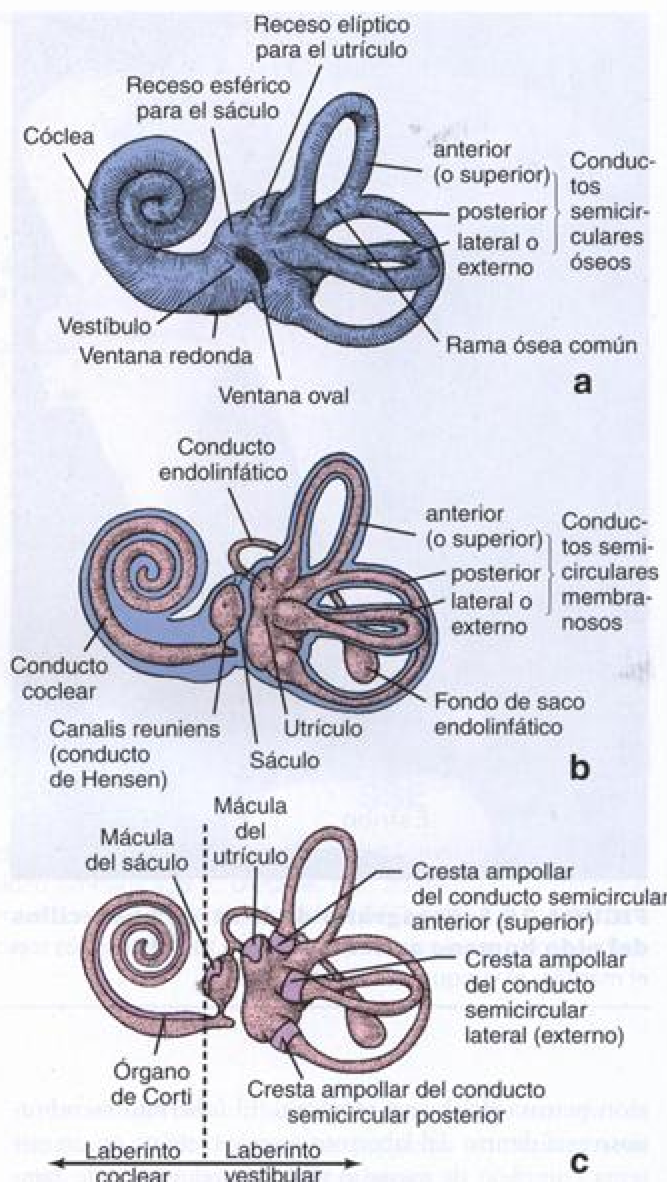


FIGURA 25.7. Diagramas del oído interno humano. a. En esta vista lateral del laberinto óseo izquierdo se muestran las divisiones del oído interno: el vestíbulo, la cóclea y los tres conductos semicirculares. Están señalados los orificios conocidos como ventana oval y ventana redonda. **b.** Diagrama del laberinto membranoso del oído interno ubicado dentro del laberinto óseo. Se ve cómo el conducto coclear se enrolla en espiral dentro del caracol óseo. El sáculo y el utrículo están dentro del vestíbulo y los tres conductos semicirculares membranosos ocupan su posición dentro de los conductos semicirculares óseos respectivos. En esta vista lateral del laberinto membranoso izquierdo pueden verse el conducto y el fondo de saco endolinfáticos. **c.** En esta otra vista del laberinto membranoso izquierdo están señaladas las regiones sensoriales del oído interno para el equilibrio y la audición. Estas regiones son la mácula del sáculo y la mácula del utrículo, las crestas ampollares de los tres conductos semicirculares y el órgano de Corti (órgano espiral) del conducto coclear.

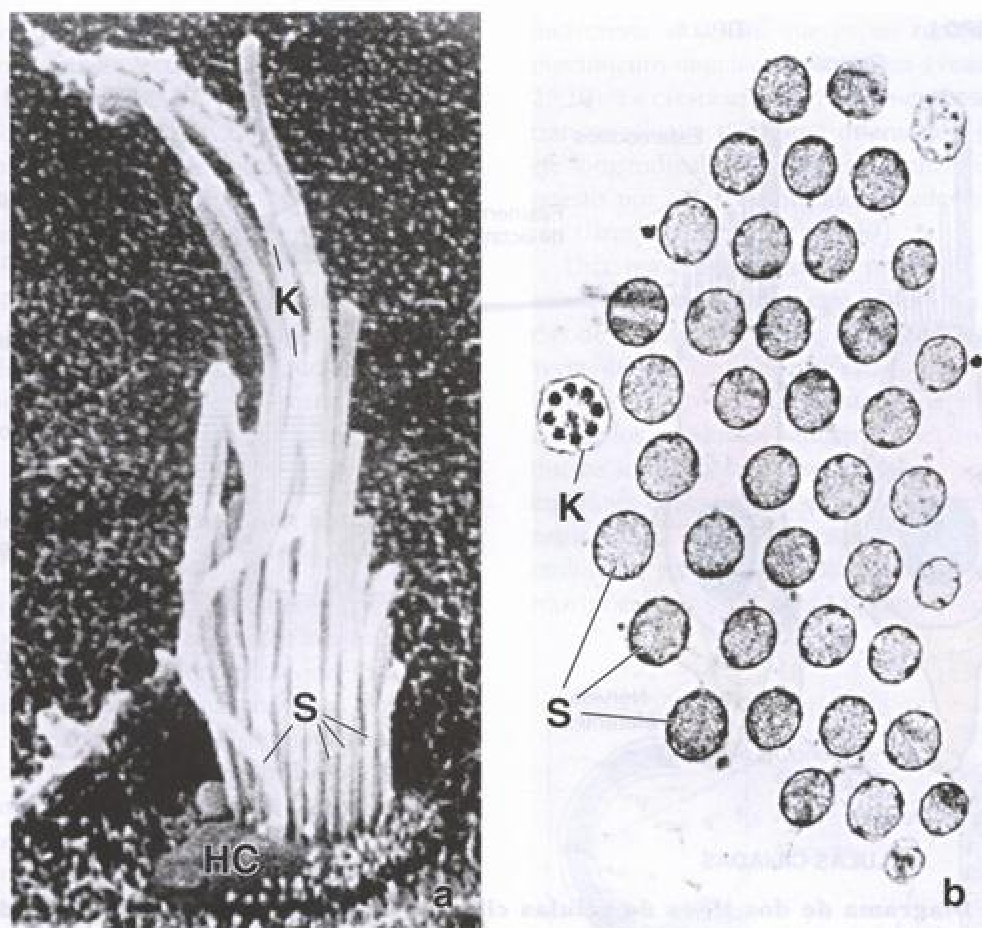


FIGURA 25.8. Microfotografías electrónicas del cinocilio y de los estereocilios de una célula sensorial ciliada vestibular. a. Microfotografía electrónica de barrido de la superficie apical de una célula ciliada (*HC*) de la mácula del utrículo. Obsérvese la relación del cinocilio (*K*) con los estereocilios (*S*). 47 500 ×. **b.** Microfotografía electrónica de transmisión del cinocilio (*K*) y los estereocilios (*S*) de una célula ciliada vestibular en corte transversal. El cinocilio tiene un diámetro mayor que el de los estereocilios. 47 500 ×. (Reproducida con autorización de Hunter-Duvar IM, Hinojosa R. Vestibule: sensory epithelia. En: Friedmann I, Ballantyne J, eds. Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. London: Butterworths, 1984.)

desde la pared del laberinto membranoso hacia el interior del espacio endolinfático en cada oído interno (véase fig. 25.7c):

- Tres *crestas ampollares* situadas en las ampollas membranosas de los conductos semicirculares que son sensibles a la aceleración angular de la cabeza (p. ej., cuando se gira la cabeza).
- Dos *máculas*, una en el sáculo (*mácula del sáculo*) y otra en el utrículo (*mácula del utrículo*), que perciben la posición de la cabeza y su movimiento lineal.
- El *órgano de Corti* (*órgano espiral*), que se proyecta en la endolinfa del conducto coclear y funciona como el receptor del sonido.

Las células ciliadas son los mecanorreceptores epiteliales del laberinto vestibular y coclear

Las *células ciliadas* de los laberintos vestibular y coclear funcionan como *transductores mecanoeléctricos*, es decir que convierten la energía mecánica en energía eléctrica que luego se transmite al encéfalo a través del nervio vestibulococlear. Las células ciliadas se llaman así por el haz organizado de prolongaciones rígidas que hay en su superficie apical. Esta superficie contiene un ***haz ciliar*** formado por hileras de estereocilios llamados cilios sensoriales. Las hileras aumentan de altura en una dirección particular a través del haz (*fig. 25.8*). En el sistema vestibular cada célula ciliada tiene un solo cilio verdadero, llamado ***cinocilio***, que está situado detrás de la hilera de estereocilios más largos (*fig. 25.9*). En el sistema auditivo estas células pierden su cilio durante el desarrollo pero retienen el ***cuerpo basal***. La posición del cinocilio (o cuerpo basal) detrás de la hilera de estereocilios más largos define la polaridad de este haz ciliar asimétrico. En consecuencia, el movimiento de los estereocilios hacia el cinocilio se percibe en forma diferente del movimiento en la dirección opuesta (véase luego).

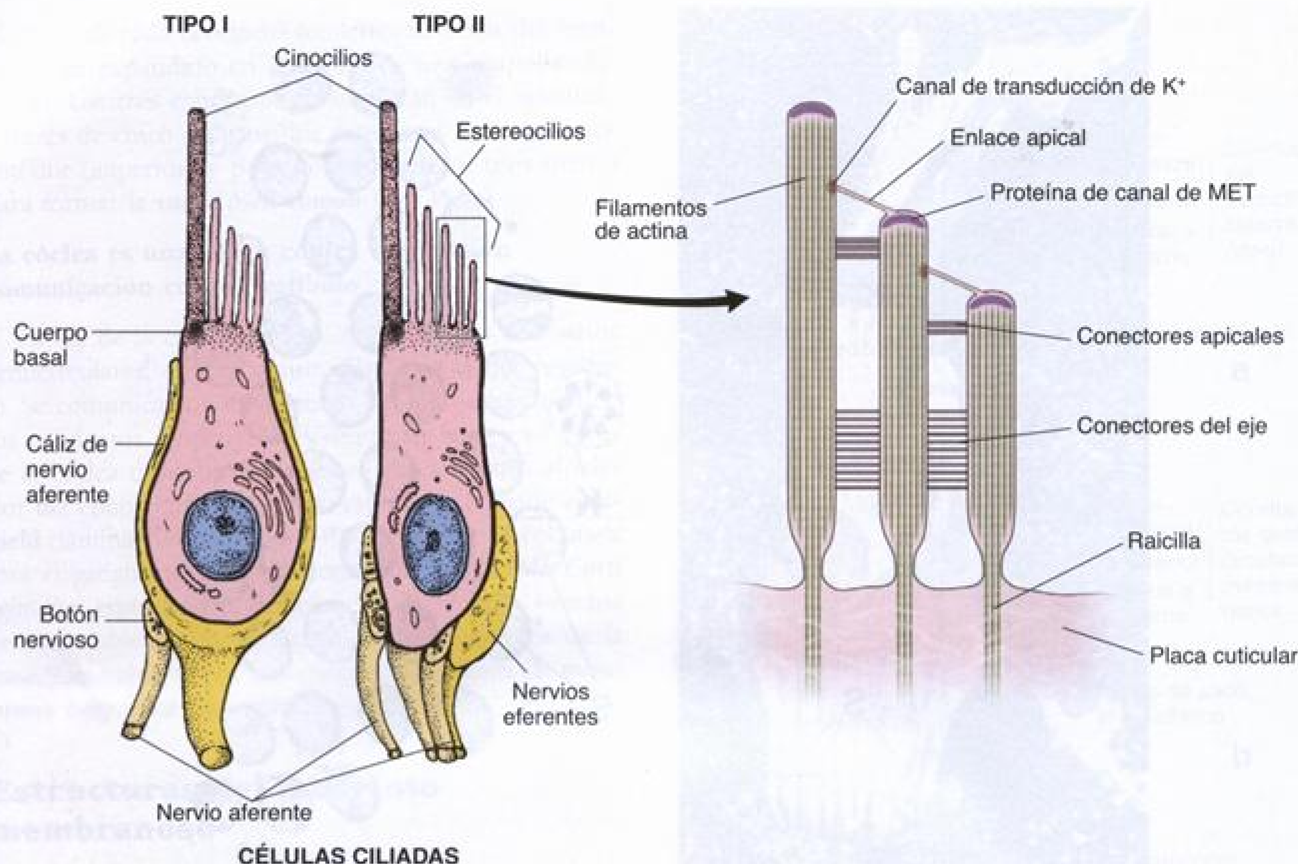


FIGURA 25.9. Diagrama de dos tipos de células ciliadas en las regiones sensoriales del laberinto membranoso. La célula ciliada de tipo I tiene forma de pera y una base redondeada. La base está encerrada dentro de una expansión con forma de cáliz de una terminación nerviosa aferente que tiene varios sitios de sinapsis para terminaciones nerviosas eferentes. Obsérvense las especializaciones de la superficie apical de esta célula, que comprenden un cinocilio y varios estereocilios. El citoplasma apical contiene un cuerpo basal para la fijación del cinocilio y un velo terminal para la fijación de los estereocilios. La célula ciliada de tipo II es cilíndrica y en su base posee varias terminaciones nerviosas, tanto aferentes como eferentes. Las especializaciones de la superficie apical son idénticas a las de las células de tipo I. La organización molecular de los estereocilios incluidos en el *rectángulo* se ilustra en el esquema de la derecha. El enlace apical conecta la membrana plasmática lateral del eje del estereocilio (donde están los canales de transducción de K^+) con el extremo del estereocilio más corto (donde está la proteína de canal de transducción mecanoeléctrica [MET = *m*echanoelectric *t*ransduction]). Obsérvese que el extremo proximal de cada estereocilio está adelgazado y que sus raicillas estrechas se insertan en el velo terminal (placa cuticular) de la célula ciliada. También se muestran varios otros conectores fibrilares entre estereocilios contiguos.

Los estereocilios de las células ciliadas son estructuras rígidas que poseen proteínas de canal transductoras mecanoeléctricas en sus extremos distales

Los estereocilios de las células ciliadas tienen una estructura molecular semejante a la descrita en la página 113. Filamentos de actina muy juntos vinculados por ***fimbrina*** y ***espina*** (proteínas que asocian la actina filamentosa en fascículos) forman el centro de la estructura. La alta densidad de filamentos de actina y el patrón de enlaces cruzados extenso imparten rigidez al eje o cuerpo del estereocilio. El cuerpo se adelgaza en su extremo proximal cerca de la superficie apical de la célula, donde los filamentos centrales de cada estereocilio están anclados en el velo terminal (placa cuticular). Cuando los estereocilios se desvían pivotan a la altura de sus extremos proximales como si fueran bastones rígidos (véase fig. 25.9). El examen con microscopio electrónico de transmisión del extremo distal libre del estereocilio permite identificar una placa electrondensa en el lado citoplasmático de la membrana plasmática. Esta placa corresponde a la ***proteína de canal transductora mecanoeléctrica*** (*MET*). Una vinculación fibrilar llamada ***enlace apical*** conecta el extremo del estereocilio con el eje de un estereocilio más largo contiguo (véase fig. 25.9). El enlace apical desempeña un papel importante en la activación de los canales MET en los extremos de los estereocilios y en la apertura de canales de transducción de K^+ adicionales en el sitio de su

inserción en el eje del estereocilio contiguo (véase fig. 25.9). Las estructuras moleculares de los canales de K^+ transductores y de los enlaces apicales todavía no se conocen. Los estereocilios individuales también están conectados por una variedad de enlaces cruzados extracelulares de tipo fibrilar.

En los ratones de laboratorio una mutación que afecta el gen codificador de la proteína espina causa síntomas cocleares y vestibulares. Los ratones pierden la capacidad auditiva en la juventud; además, pasan la mayor parte del tiempo andando o girando en círculos. Los estereocilios de estos animales no mantienen la rigidez necesaria para el funcionamiento adecuado de los canales MET.

Todas las células ciliadas tienen una función receptora básica común

Todas las células ciliadas del oído interno parecen funcionar a través de la desviación o la flexión de sus estereocilios rígidos. La transducción mecanoeléctrica ocurre en los estereocilios que se desvían hacia su borde más alto (hacia el cinocilio, si lo hay). Este movimiento ejerce tensión sobre los enlaces apicales fibrilares y la fuerza generada se utiliza para abrir ***canales iónicos activados mecánicamente*** cerca del extremo del estereocilio. Esto permite la entrada de K^+ y causa la despolarización de la célula. Las consecuencias de esta despolarización son la apertura de canales de Ca^{2+} activados por voltaje en la superficie basolateral de las células ciliadas y la secreción de neurotransmisor que genera un potencial de acción en terminaciones nerviosas aferentes. El movimiento en la dirección contraria (hacia al lado opuesto del cinocilio) cierra los canales MET y causa hiperpolarización de la célula receptora. Los medios por los cuales los estereocilios se desvían o se flexionan varían de un receptor a otro y se comentan en las secciones correspondientes a cada región receptora.

En el laberinto vestibular hay dos tipos de células ciliadas

Ambos tipos de células ciliadas se asocian con ***terminaciones nerviosas aferentes*** y ***eferentes*** (*fig. 25.9*). Las ***células ciliadas de tipo I*** tienen forma de pera con una base redondeada y un cuello delgado. Están rodeadas por un "cáliz" nervioso aferente (terminación dendrítica expandida en forma de copa) y unas pocas fibras nerviosas eferentes. Las ***células ciliadas de tipo II*** son cilíndricas y establecen sinapsis con botones terminales aferentes y eferentes en su región basal (véase fig. 25.9).

Receptores sensoriales del laberinto membranoso

Las crestas ampollares son receptores de los movimientos angulares de la cabeza

La ampolla de cada conducto semicircular contiene una cresta ampollar, que es un receptor sensorial del movimiento angular de la cabeza (véanse figs. 25.7c y 25.10). La cresta ampollar es un engrosamiento epitelial transversal que tiene una orientación perpendicular al eje longitudinal del conducto semicircular y está compuesto por células epiteliales ciliadas y células de sostén (lámina 104, fig. 2, p. 949).

Una masa gelatinosa de proteínas y polisacáridos, conocida como ***cúpula***, está adherida a las células ciliadas de cada cresta (véase fig. 25.10). La cúpula se proyecta dentro de la luz y está rodeada por endolinfa. Durante el movimiento rotatorio de la cabeza las paredes de los conductos semicirculares óseos y de los conductos semicirculares membranosos se mueven pero la endolinfa contenida en su interior tiende a retrasarse a causa de la inercia. La cúpula, que se proyecta en la endolinfa, sufre una inclinación por la diferencia de movimiento entre la cresta fijada a la pared del conduc-

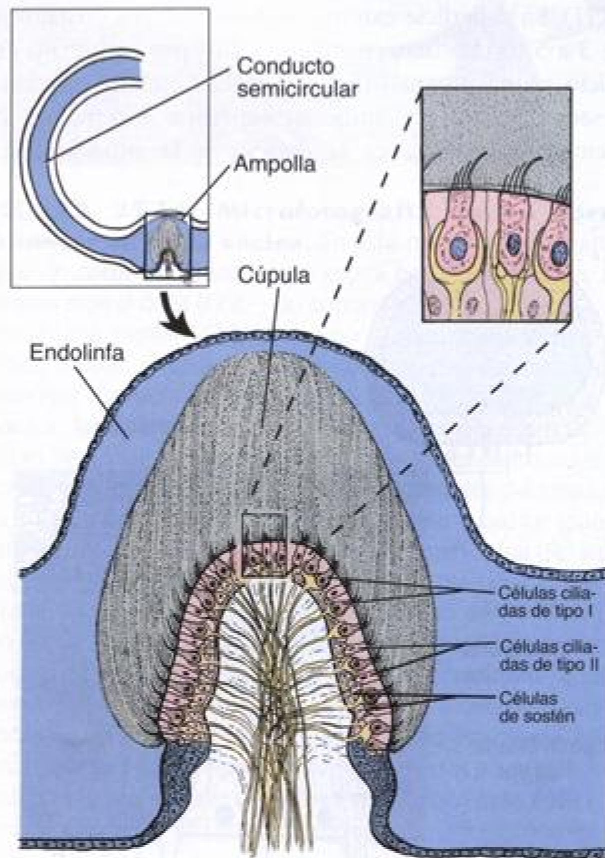


FIGURA 25.10. Diagrama de la cresta ampollar de un conducto semicircular. En el *diagrama grande* y en el *rectángulo de aumento* se muestra la organización celular de la cresta ampollar de un conducto semicircular. La cresta ampollar está compuesta por células sensoriales ciliadas de tipo I y de tipo II y por células de sostén. Los estereocilios y el cinocilio de cada célula ciliada están incluidos en la cúpula que se proyecta hacia la pared no sensorial de la ampolla.

to y la endolinfa. La desviación de los estereocilios en el espacio estrecho que hay entre las células ciliadas y la cúpula genera impulsos nerviosos en las terminaciones nerviosas asociadas.

Las máculas del sáculo y del utrículo son receptores de gravedad y aceleración lineal

Las máculas del sáculo y del utrículo son engrosamientos inervados del epitelio sensorial que están en contacto con la endolinfa de estas estructuras vestibulares (véase fig. 25.7c). Al igual que las crestas, cada mácula está compuesta por células ciliadas de tipo I y de tipo II, células de sostén y terminaciones nerviosas asociadas con las células sensoriales. La mácula del sáculo está orientada de manera perpendicular con respecto a la mácula del utrículo. Cuando una persona está de pie, la mácula del utrículo se halla en un plano horizontal mientras que la mácula del sáculo está en un plano vertical.

El material gelatinoso de polisacáridos que está sobre las máculas recibe el nombre de ***membrana otolítica*** (*fig. 25.11*). Su superficie externa contiene cuerpos cristalinos de 3 a 5 μm de diámetro compuestos por carbonato de calcio y una proteína (*fig. 25.12*). Los otolitos son más pesados que la endolinfa. La superficie externa de la membrana otolítica es la opuesta a la superficie en la que están incluidos los estereocilios de las células ciliadas. La membrana otolítica se mueve sobre la mácula de una manera análoga a la manera en que la cual la cúpula se mueve sobre la cresta. Los estereocilios de las células ciliadas son desviados por la gravedad en el sujeto estacionario cuando la membrana otolítica y sus otolitos actúan sobre aquellos. También se desvían o flexionan durante el movimiento lineal cuando el sujeto se mueve en línea recta y la membrana otolítica se arrastra sobre los estereocilios a causa de la inercia. En ambos casos el movimiento de la membrana otolítica activa canales MET y despolariza las células ciliadas.

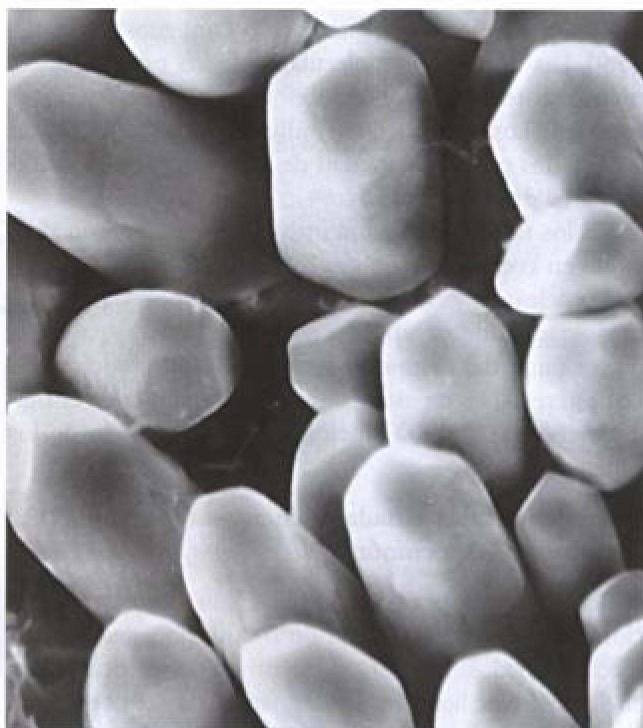


FIGURA 25.12. Microfotografía electrónica de barrido de otolitos humanos. Cada otolito tiene un cuerpo cilíndrico alargado con tres facetas en cada uno de sus extremos. 5 000 ×.

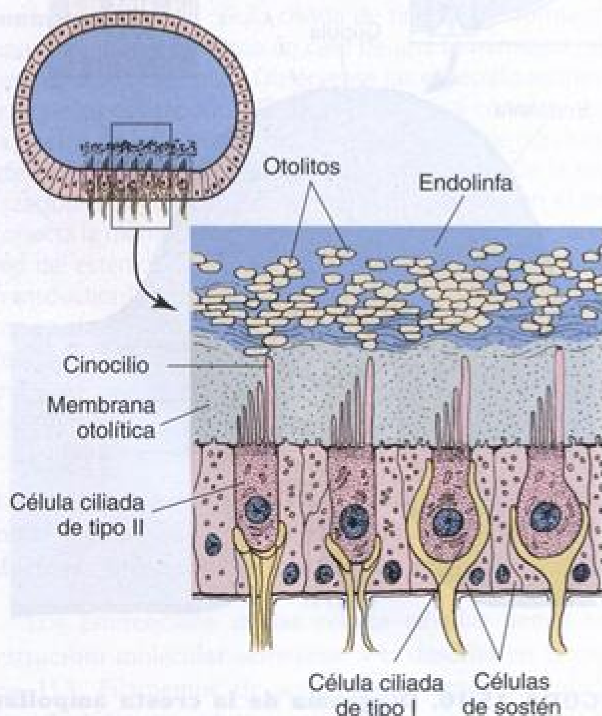


FIGURA 25.11. Diagrama de la mácula del utrículo. En el *rectángulo de aumento* se ve con más detalle la organización celular de la mácula del utrículo. Las células de sostén se ubican entre los dos tipos principales de células sensoriales ciliadas (tipo I y tipo II). Los estereocilios y el cinocilio de cada célula ciliada están incluidos en la membrana otolítica, sobre la cual están apoyados los otolitos.

El órgano de Corti (órgano espiral) es el receptor de las vibraciones sonoras

El conducto coclear divide la cóclea en tres compartimientos paralelos o ***rampas***:

- ***Rampa intermedia***, el compartimiento intermedio de la cóclea.
- ***Rampa vestibular.***
- ***Rampa timpánica.***

El conducto coclear forma el compartimiento intermedio del caracol (*figs. 25.13* y *25.14*). Las rampas vestibular y timpánica son los espacios que están por arriba y por abajo del conducto coclear, respectivamente.

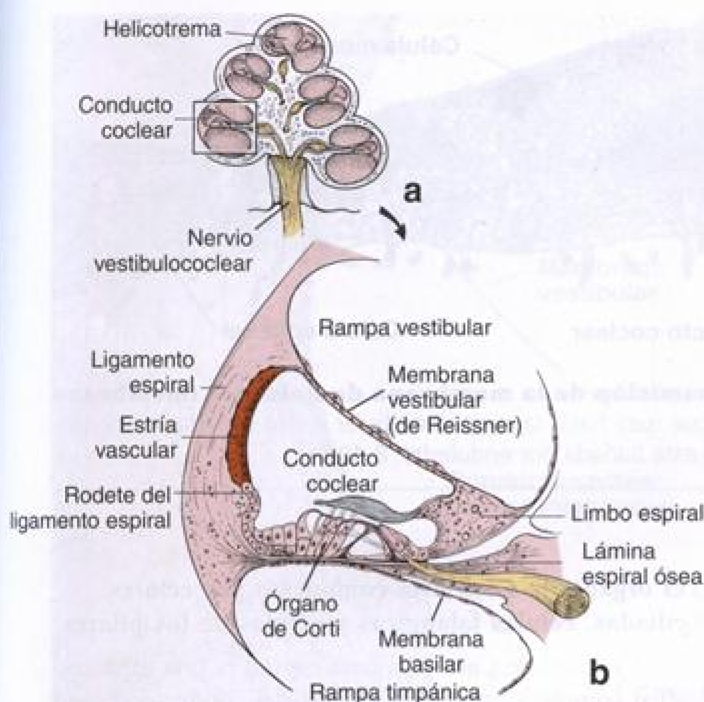


FIGURA 25.13. Diagrama esquemático de la cóclea. a. Diagrama esquemático de un corte mediocolumelar de la cóclea en el que se ilustra la posición del conducto coclear dentro de las dos vueltas y tres cuartos del caracol óseo. Obsérvese que la rampa vestibular y la rampa timpánica se comunican en la parte apical (helicotrema). **b.** Corte transversal de la espira basal del caracol. El conducto coclear y la lámina espiral ósea dividen el caracol en una rampa vestibular y una rampa timpánica, que contienen perilinfa. El espacio que hay dentro del conducto coclear (rampa intermedia) está lleno de endolinfa. Dentro del conducto coclear está el órgano de Corti. (Modificada de Goodhill V. Ear, Diseases, Deafness, and Dizziness. Hagerstown, Maryland: Harper & Row, 1979.)

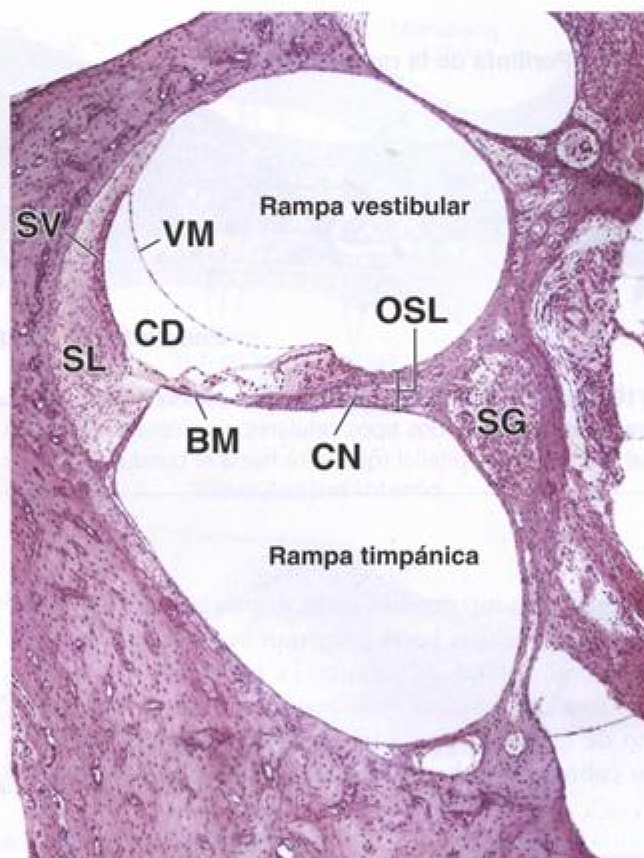


FIGURA 25.14. Microfotografía de un corte transversal de la cóclea. En esta microfotografía aparece un corte transversal de la espira basal de la cóclea. La lámina espiral ósea (*OSL*) y su continuación membranosa, la membrana basilar (*BM*), así como la membrana vestibular (*VM*), dividen el caracol en tres compartimientos paralelos: la rampa vestibular, el conducto coclear (*CD*) y la rampa timpánica. Tanto la rampa vestibular como la rampa timpánica están llenas de perilinfa mientras que el conducto coclear contiene endolinfa. Obsérvense las tres paredes del conducto coclear, que corresponden a la membrana basilar (pared inferior), la estría vascular (*SV*) y el ligamento espiral (*SL*) subyacente (pared lateral) y la membrana de Reissner o membrana vestibular (pared superior). El órgano de Corti (órgano espiral) está apoyado sobre la pared inferior del conducto coclear. Las prolongaciones centrípetas (dendritas) (*CN*) provenientes del órgano de Corti pertenecen a neuronas cuyos somas están en el ganglio de Corti (ganglio espiral) (*SG*). Las prolongaciones centrífugas (axones) de estas neuronas forman la porción coclear del nervio vestibulococlear. 65 ×.

El conducto coclear (rampa intermedia) es un espacio lleno de endolinfa que está en continuidad con la luz del sáculo y contiene el órgano espiral de Corti, que está apoyado sobre su pared inferior (véase fig. 25.14).

La rampa vestibular y la rampa timpánica son espacios que contienen perilinfa y se comunican entre sí en el vértice coclear a través de un conducto pequeño llamado ***helicotrema*** (véase fig. 25.13). La rampa vestibular comienza en la ventana oval y la rampa timpánica termina en la ventana redonda.

El conducto coclear es un espacio con forma de prisma triangular cuyo ángulo agudo está unido a la columela

En un corte transversal el conducto coclear tiene forma de triángulo con el ángulo más agudo adherido a una extensión ósea de la columela, la ***lámina espiral ósea*** (véase fig. 25.14). La pared superior del conducto coclear, que lo separa de la rampa vestibular, es la ***membrana de Reissner*** (***membrana vestibular***) (*fig. 25.15*). La pared lateral o externa está tapizada por un epitelio singular, la ***estría vascular*** (*fig. 25.16*). Su función es producir y mantener la endolinfa. La estría vascular incluye una red capilar compleja y contiene tres tipos de células (*fig. 25.16*). Las células marginales (que intervienen principalmente en el transporte de K^+) tapizan el espacio endolinfático del conducto coclear, las células



FIGURA 25.15. Microfotografía electrónica de transmisión de la membrana de Reissner (membrana vestibular). Hay dos tipos celulares: una célula mesotelial (que mira hacia la rampa vestibular y está bañada por perilinfa) y una célula epitelial (que mira hacia el conducto coclear y está bañada por endolinfa). 8 400 ×.

pigmentadas intermedias están dispersas entre los capilares y las células basales separan la estría vascular del ligamento espiral subyacente. La pared inferior o piso del conducto coclear es la ***membrana basilar***. El órgano de Corti está apoyado sobre la membrana basilar y lo cubre la ***membrana tectoria***.

Recuadro 25.1 Correlación clínica: vértigo

La sensación de rotación con trastornos del equilibrio (vértigo) es el principal signo clínico de una disfunción del sistema vestibular. Las causas del vértigo comprenden infecciones por virus, ciertos fármacos y tumores como el neurinoma acústico. Los neurinomas acústicos se desarrollan cerca del conducto auditivo interno o dentro de él y comprimen la rama de división vestibular del par craneano VIII o las ramas de la arteria auditiva interna (arteria laberíntica). Además, la estimulación excesiva de los conductos semicirculares puede causar vértigo en los sujetos sanos. De un modo similar, la hiperestimulación del utrículo (al viajar en barco, en automóvil o en avión) puede provocar mareos (sensación vaga de inestabilidad) en algunas personas.

Algunas enfermedades del oído interno afectan tanto la audición como el equilibrio. Por ejemplo, en las personas que padecen el síndrome de Ménière el trastorno se inicia con episodios de vértigo y acúfenos (zumbidos) y luego se desarrolla una hipoacusia para los sonidos de frecuencia baja. Las causas del síndrome de Ménière están relacionadas con el bloqueo del acueducto del caracol (conducto perilinfático), que drena el exceso de endolinfa del laberinto membranoso. El bloqueo de este conducto determina que aumente la presión endolinfática y que se distienda el laberinto membranoso (hidropesía laberíntica).

El órgano de Corti está compuesto por células ciliadas, células falángicas y células de los pilares

El órgano de Corti u órgano espiral es una capa epitelial compleja situada en el piso del conducto coclear (*fig. 25.17* y lámina 105, p. 951). Está formado por:

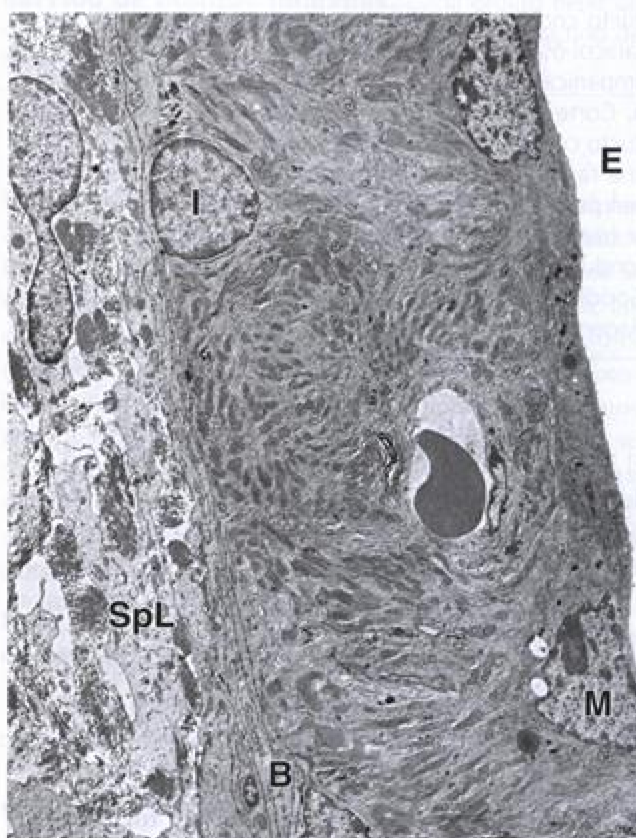


FIGURA 25.16. Microfotografía electrónica de transmisión de la estría vascular. Las superficies apicales de las células marginales (*M*) de la estría están bañadas por la endolinfa (*E*) del conducto coclear. Entre las células marginales y las células basales (*B*) están las células intermedias (*I*). Las células basales separan las demás células de la estría vascular del ligamento espiral (*SpL*). 4 700 ×.

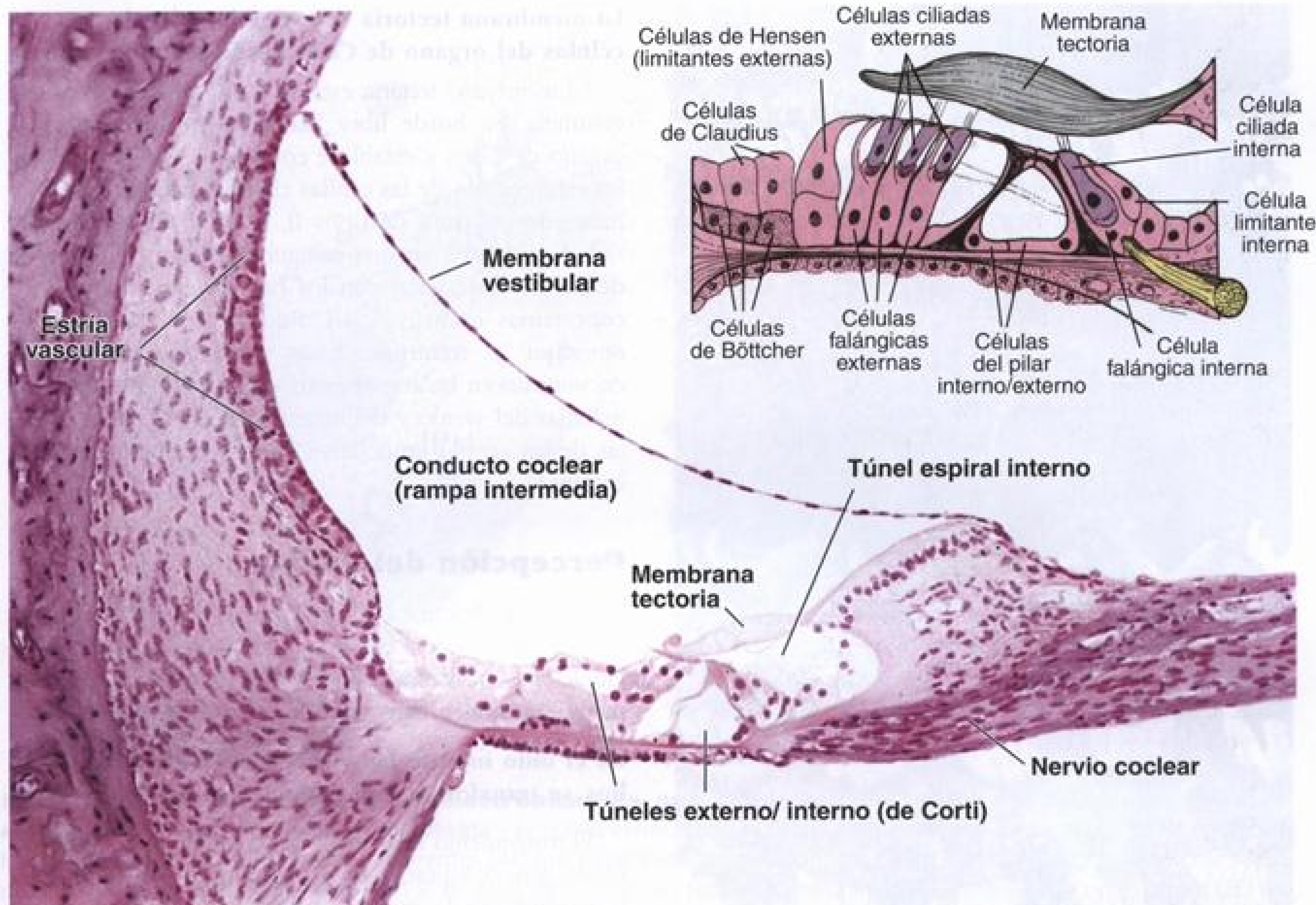


FIGURA 25.17. Microfotografía del conducto coclear y del órgano de Corti (órgano espiral). En esta microfotografía del conducto coclear visto con un aumento mediano se muestra la estructura del órgano de Corti. Relaciónese con el **dibujo del ángulo superior derecho**, donde están señalados los diversos componentes del órgano de Corti. 180 ×. **Dibujo del ángulo superior derecho.** Diagrama de las células sensoriales y de las células de sostén del órgano de Corti. Las células sensoriales están divididas en una hilera interna y tres hileras externas de células ciliadas. Las células de sostén son las células de los pilares interno y externo, las células falángicas internas y externas (de Deiters), las células limitantes externas (células de Hensen), las células limitantes internas, las células de Claudius y las células de Böttcher. (Modificada de Goodhill V. Ear, Diseases, Deafness, and Dizziness. Hagerstown, Maryland: Harper & Row, 1979.)

- *Células ciliadas internas* (cerca de la lámina espiral) y *externas* (alejadas de la lámina espiral).
- *Células falángicas (de sostén) internas y externas.*
- *Células de los pilares.*

En el órgano de Corti también hay otros tipos celulares que tienen nombre pero cuya función se desconoce.

Las células ciliadas están dispuestas en una hilera celular interna e hileras celulares externas

Las células ciliadas internas forman una sola hilera celular a lo largo de las dos vueltas y tres cuartos del conducto coclear. La cantidad de hileras continuas en las que se agrupan las células ciliadas externas es variable. En la parte basal del caracol hay tres hileras de células ciliadas externas (*fig. 25.18*). La cantidad de hileras aumenta gradualmente hasta cinco en el vértice coclear.

Las células falángicas y de los pilares proveen sostén a las células ciliadas

Las *células falángicas* son células de sostén tanto para las células ciliadas internas como para las externas. Las células falángicas asociadas con las células ciliadas internas las rodean por completo (*fig. 25.19a*). Las que están asociadas con las células ciliadas externas sólo rodean completamente su porción basal y envían prolongaciones apicales hacia el espacio endolinfático (*fig. 25-19b*). Estas prolongaciones se aplanan cerca de los extremos apicales de las células ciliadas y en conjunto forman una placa completa alrededor de cada célula receptora (*fig. 25.20*).

Los extremos apicales de las células falángicas están estrechamente unidos entre sí y a las células ciliadas a través de zonulae occludentes complejas. Estas uniones forman la ***lámina reticular*** que sella el compartimiento



FIGURA 25.18. Microfotografía electrónica de barrido del órgano de Corti. En esta microfotografía electrónica se muestra la configuración que adoptan los estereocilios en la superficie apical de las células sensoriales de la única hilera de células ciliadas internas y de las tres hileras de células ciliadas externas del órgano de Corti. 3 250 ×.

endolinfático y lo aísla de los espacios intercelulares verdaderos del órgano de Corti (*figs. 25.17* y *25.19b*). El líquido extracelular en este espacio intercelular es la ***cortilinfa***. Su composición es similar a la de los otros líquidos extracelulares y a la de la perilinfa.

Las ***células de los pilares*** tienen superficies apical y basal anchas que forman placas y un citoplasma angosto. Las células del pilar interno están apoyadas sobre el labio timpánico de la lámina espiral mientras que las células del pilar externo se hallan situadas sobre la membrana basilar. Entre ellas queda formado un túnel triangular, el ***túnel de Corti*** (***túnel interno***) (véase fig. 25.17).

La membrana tectoria se extiende sobre las células del órgano de Corti desde el limbo espiral

La *membrana tectoria* está adherida medialmente a la columela. Su borde libre lateral se proyecta sobre el órgano de Corti y establece contacto con él a través de los estereocilios de las células ciliadas. Está formada por haces de colágeno de tipos II, V y IX, de disposición radial, incluidos en una sustancia fundamental amorfa densa. En asociación con los haces colágenos hay glucoproteínas exclusivas del oído interno, las llamadas ***otogelina*** y ***tectorina***. Estas proteínas también se encuentran en las membranas otolíticas que cubren las máculas del sáculo y del utrículo así como en las cúpulas de las crestas ampollares de los conductos semicirculares.

Percepción del sonido

Como se describe en la página 929, las ondas sonoras que chocan contra la membrana timpánica se traducen en vibraciones mecánicas simples. Los huesecillos del oído medio transmiten estas vibraciones hacia la cóclea.

En el oído interno las vibraciones de los huesecillos se transforman en ondas en la perilinfa

El movimiento del estribo en la ventana oval del vestíbulo genera vibraciones u ondas que se propagan en la perilinfa de la rampa vestibular. Las vibraciones se transmiten al conducto coclear (que contiene endolinfa) a través de la membrana vestibular y también se propagan a la perilinfa de la rampa timpánica. Los cambios de presión en este sistema perilinfático-endolinfático cerrado se reflejan en movimientos de la membrana que cubre la ventana redonda en la base de la cóclea.

Como consecuencia de la entrada de las vibraciones sonoras en el oído interno en la membrana basilar se genera una onda que se propaga (*fig. 25.21*). Un sonido de una frecuencia específica causa un desplazamiento de un segmento relativamente largo de la membrana basilar, pero la región de desplazamiento máximo es estrecha. El punto de desplazamiento máximo de la membrana basilar es específico para una frecuencia sonora dada y constituye el fundamento morfológico de la discriminación de las frecuencias. Los sonidos de frecuencia alta causan la vibración máxima de la membrana basilar cerca de la base de la cóclea; en cambio, los sonidos de frecuencia baja producen el desplazamiento máximo más cerca del vértice coclear. La discriminación de la amplitud, es decir la percepción de la intensidad (volumen) del sonido, depende del grado de desplazamiento de la membrana basilar en cualquier gama de frecuencias dada.

El movimiento de los estereocilios de las células ciliadas en la cóclea inicia la transducción neuronal

Las células ciliadas están unidas a la membrana basi-

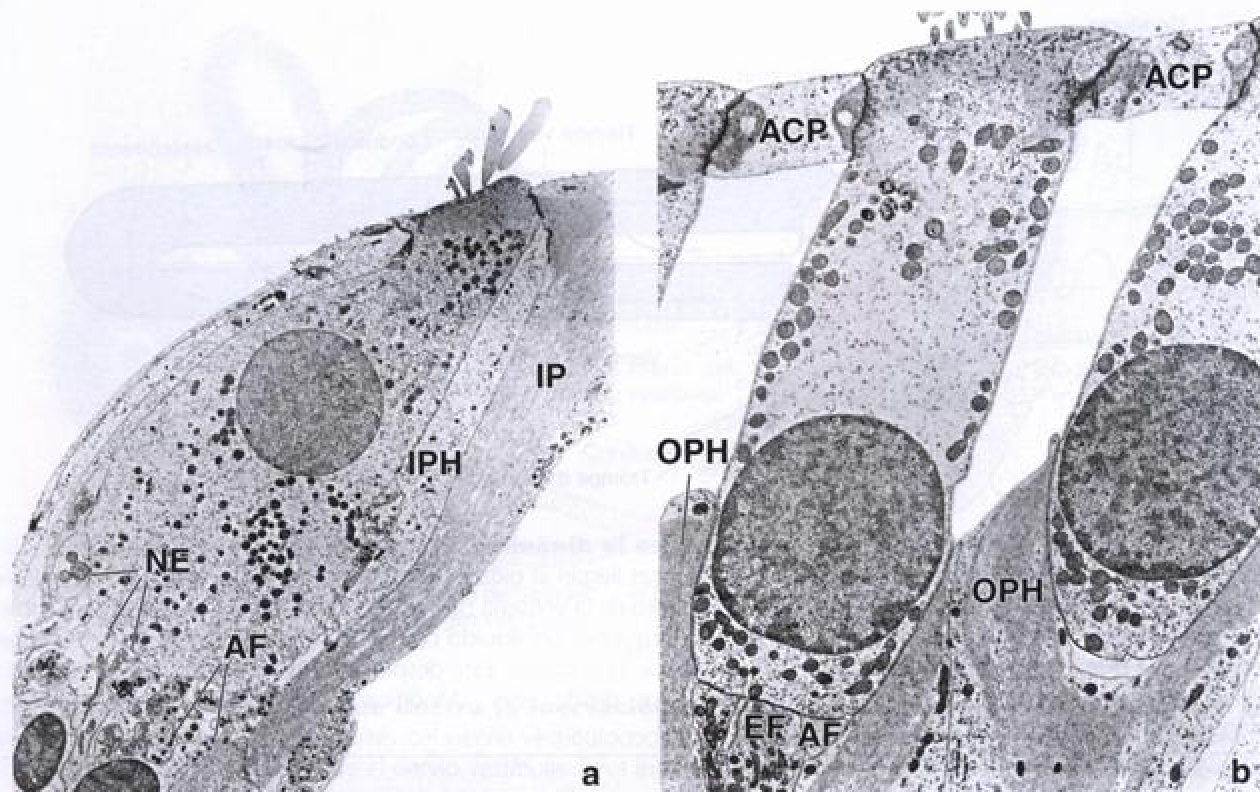
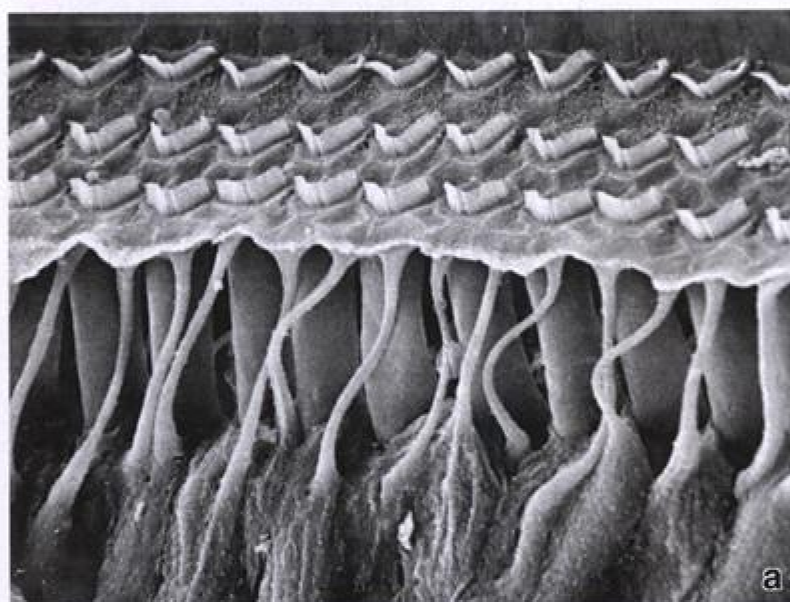


FIGURA 25.19. Microfotografías electrónicas de una célula ciliada interna y de células ciliadas externas. a. Obsérvense la base redondeada y el cuello estrecho de la célula ciliada interna. En la región basal aparecen los extremos (*NE*) de fibras nerviosas aferentes (*AF*) que establecen sinapsis con esta célula sensorial. *IP*, célula del pilar interno; *IPH*, célula falángica interna. 6 300 ×. **b.** Aquí son visibles las terminaciones nerviosas aferentes (*AF*) y eferentes (*EF*) en la base de una célula ciliada externa. La región basal de estas células sensoriales está rodeada por las células falángicas externas (*OPH*). Las prolongaciones apicales de estas últimas células forman la placa cuticular apical (*ACP*). Obsérvese que las superficies laterales en el tercio medio de las células ciliadas externas no están rodeadas por células de sostén. 6 300 ×. (Reproducida con autorización de Kimura RS. Sensory and accessory epithelia of the cochlea. En: Friedmann I, Ballantyne J, eds. Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. London: Butterworths, 1984.)



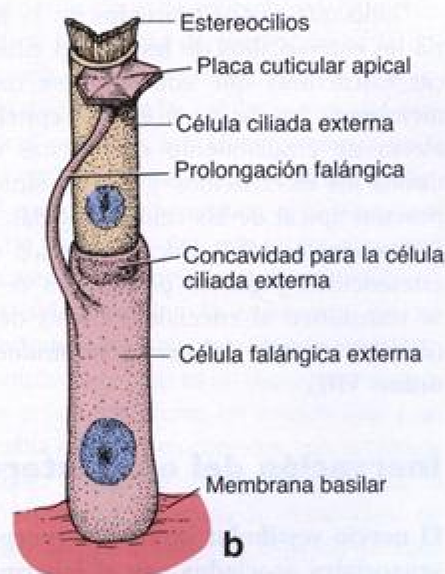


FIGURA 25.20. Estructura de la célula falángica externa. a. Esta microfotografía electrónica de barrido muestra la arquitectura de las células falángicas externas (de Deiters). Cada célula falángica forma un cáliz que rodea la región basal de una célula ciliada externa (receptor sensorial) y extiende su prolongación falángica en dirección apical para formar una placa cuticular apical que también sustenta la célula sensorial. 2 400 ×. **b.** Dibujo esquemático que muestra la relación de la célula falángica externa con la célula ciliada externa.

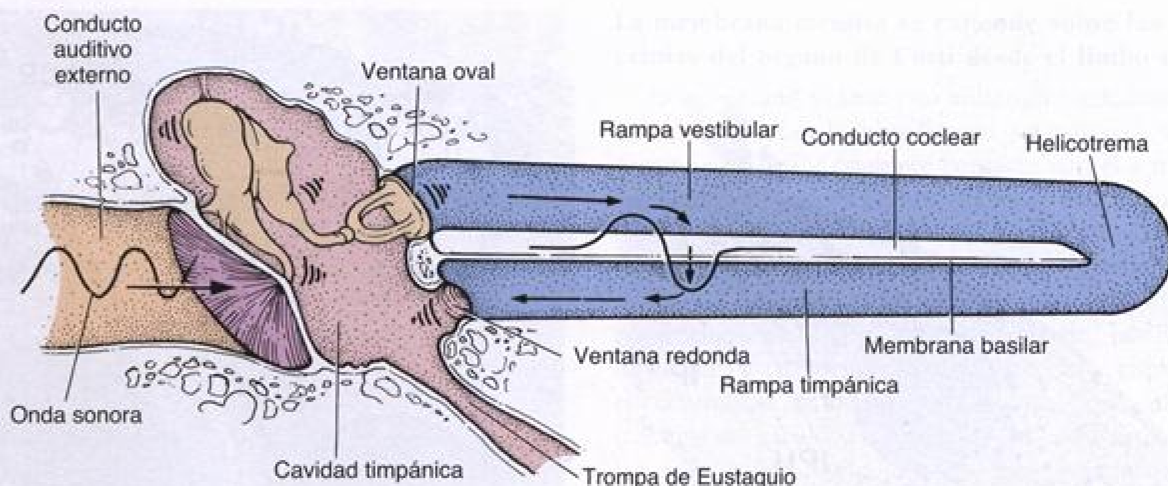


FIGURA 25.21. Diagrama esquemático que ilustra la dinámica de las tres divisiones del oído. Aquí el conducto coclear se muestra desenrollado. Las ondas sonoras llegan al oído externo y se transmiten desde él hacia el oído medio, que las convierte en vibraciones mecánicas. A la altura de la ventana oval estas vibraciones se convierten en corrientes de líquido dentro del oído interno. Las corrientes o vibraciones del líquido causan el desplazamiento de la membrana basilar sobre la que están apoyadas las células sensoriales de la audición. Este desplazamiento produce la estimulación de las células ciliadas y la descarga de impulsos nerviosos desde ellas. (Modificada de Karmody CS. Textbook of Otolaryngology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.)

lar, que vibra durante la recepción del sonido, a través de las células falángicas. Los estereocilios de estas células ciliadas a su vez están en contacto con la membrana tectoria, que también vibra. Sin embargo, la membrana tectoria y la membrana basilar tienen su punto de fijación en sitios diferentes. En consecuencia, entre la membrana basilar (y las células adheridas a ella) y la membrana tectoria se produce un efecto de cizallamiento cuando las vibraciones sonoras chocan con el oído interno.

Dado que están insertados en la membrana tectoria los estereocilios de las células ciliadas son las únicas estructuras que conectan esa membrana con la membrana basilar y su estrato epitelial complejo. El efecto de cizallamiento entre estas dos membranas desvía los estereocilios y, por lo tanto, distorsiona la porción apical de las células ciliadas. Esta desviación activa canales MET ubicados en los extremos de los estereocilios y genera potenciales de membrana que se transmiten al encéfalo a través del ***nervio coclear*** (***división coclear del nervio vestibulococlear, par craneano VIII***).

Inervación del oído interno

El nervio vestibular inerva los receptores sensoriales asociados con el laberinto vestibular

El nervio vestibulococlear (par craneano VIII) se divide en una porción vestibular, que inerva los receptores sensoriales asociados con el laberinto vestibular, y una porción coclear o auditiva, que inerva los receptores sensoriales asociados con el laberinto coclear (*fig. 25.22*). El nervio vestibular inerva las crestas ampollares de los tres conductos semicirculares, la mácula del sáculo y la mácula del utrículo.

Los somas de las neuronas bipolares que forman el ***nervio vestibular*** están ubicados en el ***ganglio de Scarpa*** (***ganglio vestibular***) en el conducto auditivo interno. Las prolongaciones centrípetas (con función de dendritas) de estas neuronas establecen sinapsis con la base de las células sensoriales ciliadas vestibulares en la forma de expansiones caliciales alrededor de las células de tipo I o en la forma de bulbos o botones asociados con las células de tipo II. Las prolongaciones centrífugas (con función de axones) se introducen en el tronco del encéfalo y finalizan en los núcleos vestibulares. Algunas fibras secundarias llegan al cerebelo y a los núcleos de los pares craneanos III, IV y VI, que inervan los músculos extrínsecos del ojo.

El nervio coclear inerva los receptores sensoriales del órgano de Corti (órgano espiral)

Las fibras nerviosas de la división coclear del par craneano VIII salen de la columela del caracol óseo a través del conducto auditivo interno (véase fig. 25.22). Las neuronas que forman el ***nervio coclear*** también son bipolares y sus somas están ubicados en el ***ganglio de Corti*** (***ganglio espiral***) dentro de la columela. Las prolongaciones dendríticas que provienen del órgano de Corti se introducen en la columela a través de orificios múltiples labrados en el hueso. Los axones de las neuronas bipolares se introducen en el tronco del encéfalo

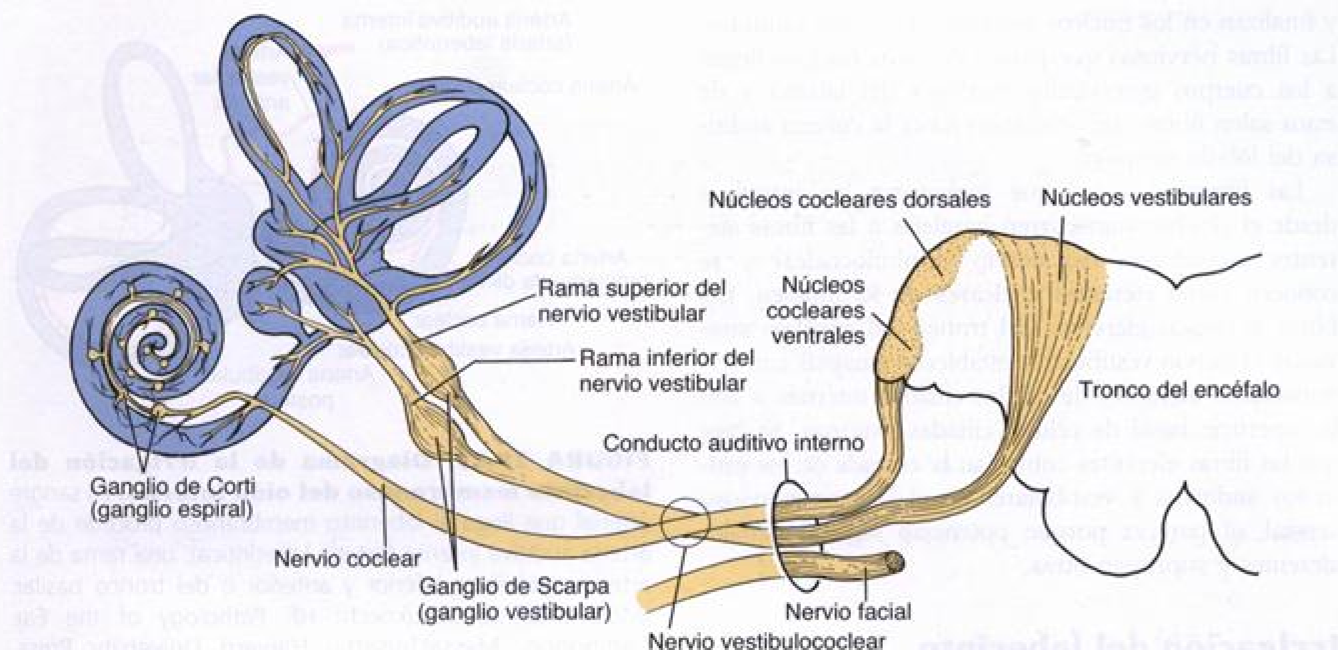


FIGURA 25.22. Diagrama que ilustra la inervación de las regiones sensoriales del laberinto membranoso. Obsérvense las dos partes del nervio vestibulococlear. El nervio coclear transmite los impulsos auditivos desde el conducto coclear, mientras que el nervio vestibular lleva información sobre el equilibrio desde los conductos semicirculares. Los somas neuronales de los que surgen estas fibras sensoriales están ubicados en el ganglio de Corti o ganglio espiral (para la audición) y en el ganglio de Scarpa o ganglio vestibular (para el equilibrio). (Modificada de Hawke M, Keene M, Alberti PW. Clinical Otoscopy: A Text and Colour Atlas. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.)

Recuadro 25.2 Correlación clínica: hipoacusia – disfunción vestibular

Varios tipos de trastornos pueden afectar los sistemas auditivo y vestibular y causar hipoacusia (sordera), vértigo (sensación irreal de rotación) o ambos problemas. La patología auditiva se clasifica en trastornos de conducción y trastornos de percepción. En las ***hipoacusias de conducción*** las ondas sonoras sufren un bloqueo mecánico que les impide llegar a los receptores sensoriales auditivos del oído interno. En este tipo de trastorno están comprometidos principalmente el oído externo o estructuras del oído medio. Un ejemplo de hipoacusia de conducción es la otosclerosis, una enfermedad que se caracteriza por la proliferación de hueso esponjoso nuevo en el laberinto óseo cerca de la ventana oval. Esta proliferación ósea fija la base del estribo a la ventana oval (anquilosis), de manera que la eficacia para conducir el sonido hacia el oído interno disminuye.

Las ***hipoacusias de percepción*** pueden ser causadas por una lesión de las células sensoriales ciliadas en el oído interno o de la rama de división coclear del par craneano VIII. Estas hipoacusias pueden ser congénitas o adquiridas. Entre las causas de hipoacusia de percepción adquirida se encuentran las infecciones del laberinto membranoso (p. ej., meningitis, otitis media crónica), el trauma acústico (es decir, la exposición prolongada a ruidos intensos) y la administración de ciertas clases de antibióticos y diuréticos.

Otra variedad de hipoacusia de percepción es la que ocurre con frecuencia durante el proceso natural de envejecimiento. La desaparición de las células sensoriales ciliadas o de las fibras nerviosas asociadas comienza en la espira basal de la cóclea y avanza hacia el vértice conforme el tiempo. El trastorno característico es la hipoacusia para los sonidos de frecuencia alta, que recibe el nombre de ***presbiacusia*** (véase presbiopía en la página 917).

En pacientes seleccionados la utilización de un ***implante coclear*** puede restablecer parcialmente la función auditiva. El implante coclear es un dispositivo electrónico que consiste en un micrófono, un amplificador y un procesador del habla externos en conexión con un receptor implantado bajo la piel de la región mastoidea. El receptor está conectado a un implante intracoclear de multielectrodos insertado a lo largo de la pared del conducto coclear. Después de un entrenamiento considerable y de la sintonización adecuada del procesador del habla la audición del paciente puede restablecerse parcialmente en grados diversos que van desde el reconocimiento de sonidos fundamentales hasta la posibilidad de conversar.

y finalizan en los núcleos cocleares del bulbo raquídeo. Las fibras nerviosas que parten de estos núcleos llegan a los cuerpos geniculados mediales del tálamo y de estos salen fibras que continúan hasta la corteza auditiva del lóbulo temporal.

Las fibras eferentes que transmiten los impulsos desde el cerebro transcurren paralelas a las fibras aferentes ascendentes del nervio vestibulococlear y se conocen como eferentes cocleares de Rasmussen. Las fibras nerviosas eferentes del tronco del encéfalo atraviesan el nervio vestibular y establecen sinapsis con terminaciones aferentes de células ciliadas internas o con la superficie basal de células ciliadas externas. Se cree que las fibras eferentes controlan la entrada de los estímulos auditivos y vestibulares en el sistema nervioso central, al parecer porque potencian algunas señales aferentes y suprimen otras.

Irrigación del laberinto membranoso

La sangre arterial llega al laberinto membranoso a través de la arteria auditiva interna (arteria laberíntica) mientras que la sangre venosa se dirige hacia los senos venosos de la duramadre

La irrigación de los oídos externo y medio y del laberinto óseo del oído interno está dada por vasos derivados de las arterias carótidas externas. La sangre arterial para los tejidos del laberinto membranoso del oído interno procede de la ***arteria auditiva interna*** (***arteria laberíntica***), que es una rama de la arteria cerebelosa inferior y anterior o del tronco basilar (*fig. 25.23*). La arteria auditiva interna es un vaso terminal porque no establece anastomosis con otras arterias vecinas. Las ramas de esta arteria siguen con exactitud la distribución de las ramas superior e inferior del nervio vestibular.

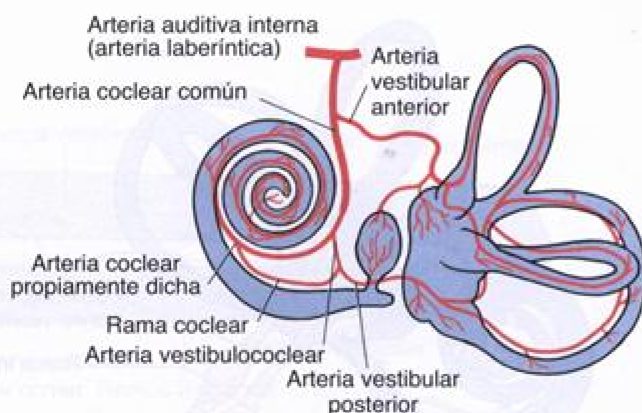


FIGURA 25.23. Diagrama de la irrigación del laberinto membranoso del oído interno. La sangre arterial que llega al laberinto membranoso procede de la arteria auditiva interna (arteria laberíntica), una rama de la arteria cerebelosa inferior y anterior o del tronco basilar. (Modificada de Schuknecht HF. Pathology of the Ear. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1974.)

El drenaje venoso del laberinto coclear está a cargo de las venas columelares espirales anterior y posterior que se reúnen en la vena columelar común. La vena columelar común y la vena vestibulococlear forman la ***vena del acueducto del caracol***, que desemboca en el ***seno petroso inferior***. El drenaje venoso del laberinto vestibular tiene lugar a través de las venas vestibulares que se unen a la vena del acueducto del caracol y a través de la ***vena del acueducto del vestíbulo***, que desemboca en el ***seno sigmoideo***.

Índice analítico

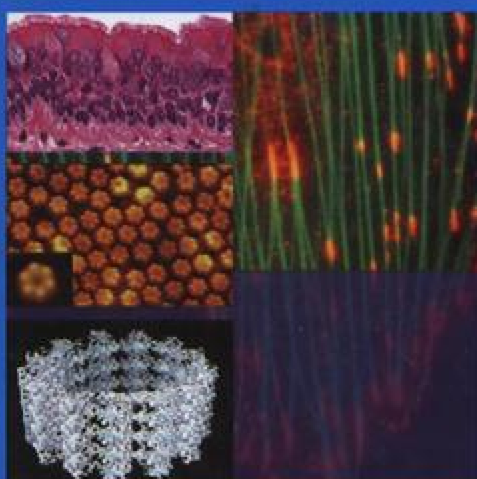
Los números de página seguidos por *f* indican una figura, los seguidos por *c* un cuadro, los seguidos por *r* un recuadro y los seguidos por *l* una láminas.

E

T

U

Ross • Pawlina



Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

5ª EDICIÓN

Esta quinta edición de *Histología: Texto y Atlas color, con Biología Celular y Molecular* continúa con su tradición de ofrecer a los estudiantes de medicina, odontología y otras ciencias de la salud una introducción textual y visual a la histología correlacionada con la biología celular. Es una combinación de texto y atlas porque la descripción de los principios histológicos se complementa con ilustraciones y fotografías que destacan las características principales de la anatomía microscópica. Se han introducido varios cambios importantes para exponer en forma más comprensible los temas:

- **Biología celular y molecular:** con contenidos actualizados que incluyen los últimos avances.
- **Características pedagógicas:** se han perfeccionado e innovado muchos de los aspectos pedagógicos de la edición anterior:
  - En el comienzo de cada capítulo se ha actualizado el **índice de los títulos principales** que ayudan al estudiante a organizar la lectura y a repasar antes de los exámenes.
  - Se ha abreviado el texto y se han destacado en negrita los **conceptos clave**.
  - Se han diagramado más **cuadros** para facilitar el aprendizaje y el repaso sin necesidad de una memorización estricta de los datos. Al principio del libro se resumen en un cuadro las técnicas de coloración usadas con mayor frecuencia y sus características de tinción.
  - Los **recuadros** de **"Correlación clínica" y "Consideraciones funcionales"** se actualizaron y ampliaron con el añadido de varios recuadros que aportan información clínica vinculada a los síntomas, la histopatología y el tratamiento de las enfermedades.
  - Se han incorporado en el texto **referencias a las láminas del atlas**, lo que permite correlacionar la información con las figuras ubicadas al final de los capítulos.
- **Nuevas ilustraciones:** el agregado de microfotografías e imágenes clínicas complementa la información de los recuadros de "Correlación clínica". Numerosas microfotografías digitales de alta resolución y nuevas figuras otorgan mayor claridad al texto y mejoran la presentación conceptual de los contenidos. El código de color uniforme utilizado en todas las ilustraciones favorece la memoria visual y facilita el aprendizaje.
- **CD-ROM con un banco de imágenes interactivo:** incluye más de 300 imágenes histológicas acompañadas por un texto descriptivo claro (en inglés); permite recorrer y ampliar los preparados histológicos como si se los estuviera observando a través de un auténtico microscopio y posibilita visualizar las imágenes con sus leyendas o sin ellas para repasar los conocimientos. Cuenta además con una herramienta de búsqueda para ayudar a encontrar con facilidad las imágenes y compararlas con otras relacionadas.

Una obra extraordinaria que facilitará y enriquecerá el aprendizaje de los estudiantes y resultará, para los docentes, una herramienta invalorable en la preparación de sus clases.

ISBN: 978-950-06-0435-2



EDITORIAL MEDICA panamericana